

Pengaruh Puasa Intermiten Terhadap Kesehatan Kardiovaskular

Rita Hamdani^{1*}, Indra Fahlevi¹

¹Departemen Kardiologi dan Kedokteran Vaskular, Fakultas Kedokteran Universitas Andalas
Email : ritahamdani@med.unand.ac.id

Abstrak

Puasa intermiten (IF) berpotensi memberikan manfaat bagi kesehatan metabolik dan kardiovaskular dengan meningkatkan fleksibilitas metabolik, mengoptimalkan penggunaan energi, dan mengurangi stres oksidatif. Penelitian menunjukkan bahwa IF dapat menurunkan berat badan, meningkatkan sensitivitas insulin, serta memperbaiki profil lipid. Selain itu, IF berkontribusi dalam mengatur ritme sirkadian, meningkatkan autofagi, dan mengurangi inflamasi kronis terkait aterosklerosis. Mekanisme utama melibatkan peningkatan produksi keton, perbaikan metabolisme lipid, regulasi mikrobiota usus, serta modulasi jalur molekuler seperti AMPK, mTOR, dan SIRT1. Dengan demikian, IF berpotensi memperbaiki kesehatan sistem kardiovaskular melalui mekanisme metabolik, inflamasi, dan molekuler yang kompleks, namun efektivitasnya bergantung pada metode yang digunakan dan kondisi individu.

Kata kunci: Puasa intermiten, kesehatan kardiovaskular, metabolisme lipid, inflamasi, autofagi.

Abstract

Intermittent fasting (IF) has the potential to benefit metabolic and cardiovascular health by enhancing metabolic flexibility, optimizing energy utilization, and reducing oxidative stress. Studies indicate that IF can promote weight loss, improve insulin sensitivity, and enhance lipid profiles. Additionally, IF contributes to circadian rhythm regulation, increases autophagy, and reduces chronic inflammation associated with atherosclerosis. The key mechanisms involve increased ketone production, improved lipid metabolism, gut microbiota regulation, and modulation of molecular pathways such as AMPK, mTOR, and SIRT1. Thus, IF may improve cardiovascular health through complex metabolic, inflammatory, and molecular mechanisms, although its effectiveness depends on the method used and individual conditions.

Keywords: *Intermittent fasting, cardiovascular health, lipid metabolism, inflammation, autophagy.*

I. PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskular merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas global, dengan lebih dari 17.9 juta kematian setiap tahun. Faktor risiko seperti hipertensi, dislipidemia, obesitas, resistensi insulin, inflamasi kronis, serta gaya hidup yang tidak sehat, termasuk pola makan yang buruk dan kurangnya aktivitas fisik telah diidentifikasi sebagai kontributor signifikan terhadap perkembangan penyakit kardiovaskular.^{1,2} Oleh karena itu, strategi efektif dalam mencegah dan mengelola faktor risiko tersebut sangat dibutuhkan guna menekan angka kejadian penyakit kardiovaskular. Salah satu strategi yang kini mendapat perhatian adalah pola makan yang dikenal dengan sebutan puasa intermiten/*intermittent fasting* (IF).³ Puasa intermiten melibatkan periode tidak makan yang diatur secara terstruktur, dengan periode tertentu dimana konsumsi makanan diperbolehkan, dan periode dimana individu berpuasa sepenuhnya atau mengonsumsi kalori dalam jumlah minimal.²⁻⁴

Dalam beberapa tahun terakhir, puasa intermiten telah mendapatkan perhatian luas sebagai salah satu metode diet yang dapat memberikan manfaat bagi kesehatan metabolik dan kardiovaskular. Puasa intermiten bukan hanya sekadar pengurangan asupan kalori, tetapi juga berperan dalam mengoptimalkan metabolisme energi, mengurangi stres oksidatif, serta meningkatkan sensitivitas insulin. Selain itu, puasa intermiten juga dikaitkan dengan peningkatan fleksibilitas metabolik, pemeliharaan fungsi jantung, dan perlindungan terhadap berbagai kondisi yang berkontribusi terhadap penyakit kardiovaskular, seperti obesitas, hipertensi, dan diabetes melitus tipe 2.^{2,5,6}

Mekanisme utama yang diduga berperan dalam manfaat puasa intermiten terhadap sistem kardiovaskular meliputi penurunan stres oksidatif, penyesuaian ritme sirkadian,

ketogenesis, serta aktivasi autofagi yang membantu membersihkan sel-sel rusak dalam tubuh. Puasa intermiten juga berpengaruh terhadap metabolisme lipid, inflamasi, serta mikrobiota usus, yang semuanya memiliki keterkaitan erat dengan kesehatan jantung.^{2,7-10}

II. DEFINISI

Puasa intermiten adalah pola makan yang melibatkan siklus antara periode makan dan periode puasa. Dalam metode ini, tidak ada pembatasan khusus tentang jenis makanan yang boleh dimakan, tetapi ada batasan waktu untuk mengonsumsinya. Makanan hanya dikonsumsi selama periode waktu yang telah ditentukan, baik dalam periode jam, hari, atau minggu.^{2,3,5}

Tujuan puasa intermiten dapat bervariasi, termasuk penurunan berat badan, peningkatan metabolisme, perbaikan kesehatan metabolik, dan peningkatan kesehatan umum. Metode ini dianggap lebih fleksibel dan dapat disesuaikan dengan gaya hidup individu, serta lebih tidak restriktif dibandingkan dengan metode pembatasan kalori tradisional. Diet ini melibatkan asupan kalori harian yang normal dengan penggunaan pembatasan kalori yang ketat dalam jangka pendek.^{2,5}

III. KLASIFIKASI

Puasa intermiten memiliki beberapa klasifikasi utama berdasarkan durasi dan pola pembatasan makan, terdapat beberapa pendekatan yang digunakan (Tabel 1), antara lain:

1. *Time Restricted Feeding (TRF)* – Makan dengan Berbatas Waktu

Metode ini membatasi waktu makan dalam jangka waktu tertentu setiap hari. Ada beberapa variasi TRF, seperti:

- **16/8:** Berpuasa selama 16 jam dan makan dalam jendela waktu 8 jam.

- **18/6:** Berpuasa selama 18 jam dan makan dalam 6 jam.
- **20/4:** Jendela makan selama 4 jam, dan berpuasa selama 20 jam.

Metode TRF biasanya dilakukan setiap hari tanpa aturan ketat tentang jumlah makanan yang dikonsumsi, berbeda dengan metode IF lainnya. Pada metode ini, banyak orang merencanakan waktu puasanya pada malam hari agar lebih mudah diikuti, misalnya dengan melewati makan malam dan mengikuti ritme sirkadian tubuh.^{2,11-13}

2. Metode 5:2

Dalam metode ini, seseorang makan seperti biasa selama 5 hari dalam seminggu, sementara pada 2 hari lainnya, asupan kalori dibatasi sekitar 400–600 kkal. Hari puasa tidak harus berturut-turut, sehingga lebih fleksibel bagi pelakunya. Penelitian oleh Carter et al. pada tahun 2016 membandingkan efektivitas diet puasa intermiten metode 5:2 dengan diet *continue energy restriction* (CER). Hasilnya menunjukkan bahwa metode 5:2 bisa menjadi alternatif yang efektif untuk menurunkan berat badan dan mengontrol kadar gula darah dalam waktu 12 minggu. Selain itu, metode ini bisa menjadi solusi bagi individu yang kesulitan menjalani diet dengan pembatasan kalori setiap hari. Metode ini membantu menurunkan berat badan dan mengontrol kadar gula darah tanpa harus berpuasa setiap hari.^{2,3,13-15}

3. Alternate Day Fasting (ADF) – Puasa Bergantian Hari

Metode ini mengatur pola makan dengan bergantian antara hari puasa dan hari makan normal. Pada hari puasa, asupan kalori dibatasi hingga 75% lebih rendah dari kebutuhan normal, sementara pada hari makan, seseorang bisa makan sesuka hati. Penelitian menunjukkan bahwa metode ini membantu menurunkan berat badan dan memiliki manfaat bagi kesehatan jantung.

Manfaat ini terkait dengan berkurangnya lemak tubuh, terutama lemak visceral, meningkatnya kadar adiponektin (hormon yang membantu metabolisme lemak), serta turunnya kadar leptin dan *Low-Density Lipoprotein* (LDL). Namun, beberapa orang yang menjalani metode ADF merasa lebih lapar sepanjang hari, meskipun setelah makan mereka juga merasa lebih kenyang. Hal ini membuat pola makan dapat menjadi lebih sulit untuk dipertahankan dalam jangka panjang.^{2,13,16,17}

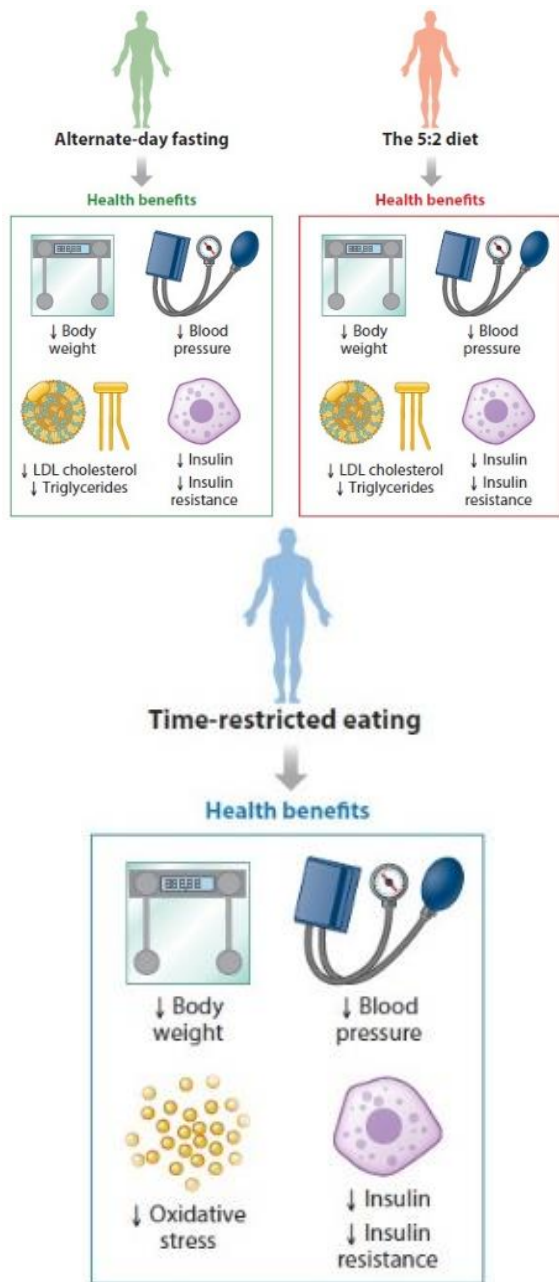
TABEL 1 PERBANDINGAN BERBAGAI METODE PUASA INTERMITEN

Energy restriction for two nonconsecutive days and ad libitum intake for other five days.	Eating days—ad libitum food intake. Fasting days—Low or no-energy food intake.	Ad libitum food intake in specific timeframe (~12-h). Night fasting period according to circadian rhythm.	Days of the Week
5:2 Protocol	ADF Protocol	TRF Protocol	
Fast	Eat	-12-h	Monday
Fast	Fast	-12-h	Tuesday
Eat	Eat	-12-h	Wednesday
Eat	Fast	-12-h	Thursday
Eat	Eat	-12-h	Friday
Fast	Fast	-12-h	Saturday
Fast	Eat	-12-h	Sunday

Abbreviations: ADF, alternate-day fasting; TRF, time-restricted feeding.

Sumber : Malinowski et.al, 2019

Metode diet ADF, diet 5:2, dan TRF telah terbukti dapat menurunkan berat badan, tekanan darah, kadar insulin puasa, serta resistensi insulin pada orang dewasa dengan obesitas. Kadar kolesterol LDL dan trigliserida dalam darah lebih konsisten berkurang dengan ADF dan diet 5:2, sedangkan penanda stres oksidatif lebih sering didapatkan menurun dengan metode TRF (Gambar 1).¹³



GAMBAR 1 PERBANDINGAN BERBAGAI METODE PUASA INTERMITEN DAN MANFAATNYA BAGI KARDIOMETABOLIK.

Sumber: Varady et al.,2021

IV. RESPON ADAPTIF TUBUH TERHADAP PUASA

Pada manusia, setelah 12 hingga 24 jam berpuasa, kadar glukosa dalam darah turun sekitar 20% atau lebih, dan glikogen di hati mulai habis. Ketika ini terjadi, tubuh beralih ke mode metabolisme yang berbeda, di mana sumber energi utama berasal dari glukosa yang bukan dari hati, melainkan dari badan

keton yang dihasilkan dari lemak, serta asam lemak bebas.^{18,19}

Sebagian besar jaringan tubuh dapat menggunakan asam lemak sebagai sumber energi. Namun, selama puasa yang berkepanjangan, otak mengandalkan badan keton seperti β -hidroksibutirat dan asetoasetat, selain glukosa, untuk tetap berfungsi. Badan keton ini diproduksi oleh hati dari asetil-KoA, yang berasal dari pemecahan asam lemak dalam darah yang dilepaskan oleh sel-sel lemak (adiposit) atau dari asam amino ketogenik. Setelah simpanan glikogen di hati habis tubuh mulai memproduksi sekitar 80 gram glukosa per hari melalui proses glukoneogenesis, yang terutama digunakan oleh otak. Proses ini menggunakan bahan baku dari badan keton, gliserol yang berasal dari lemak, dan asam amino.^{18,19}

Selama puasa panjang, kadar β -hidroksibutirat dalam darah meningkat hingga lima kali lipat dibandingkan dengan asam lemak bebas dan asetoasetat. Otak dan organ lain menggunakan badan keton ini dalam proses ketolisis, yaitu konversi asetoasetat dan β -hidroksibutirat menjadi asetoasetil-KoA, lalu menjadi asetil-KoA, yang digunakan untuk menghasilkan energi. Salah satu faktor utama adaptasi otak terhadap kelangkaan makanan adalah *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF). BDNF berperan besar dalam mengatur asupan energi dan pengeluaran energi, karena reseptornya terhubung dengan jalur pensinyalan PI3-kinase-Akt dan *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAP kinase), yang sangat konservatif dalam evolusi. Penelitian pada tikus dan mencit menunjukkan bahwa olahraga seperti berlari dan puasa meningkatkan ekspresi BDNF di berbagai bagian otak. BDNF berperan dalam peningkatan plastisitas sinaptik, neurogenesis, serta ketahanan neuron terhadap cedera dan penyakit. BDNF juga berkontribusi pada regulasi nafsu makan, tingkat aktivitas, metabolisme glukosa, serta

fungsi otonom sistem kardiovaskular dan pencernaan.¹⁸

Lapar adalah respons adaptif tubuh terhadap kekurangan makanan yang melibatkan perubahan sensorik, kognitif, dan neuroendokrin. Diperkirakan bahwa neuron, neuropeptida, dan hormon yang terlibat dalam respons lapar berperan dalam efek perlindungan puasa terhadap penuaan dan penyakit. Selama puasa, kadar adiponektin dalam darah meningkat drastis. Hormon ini diyakini memiliki peran dalam efek perlindungan puasa terhadap kesehatan jantung. Respons lapar juga dapat meningkatkan fungsi kekebalan tubuh selama penuaan. Selain efeknya pada hipotalamus dan hormon tubuh, puasa juga dapat meningkatkan aktivitas saraf di bagian otak yang berperan dalam kognisi, sehingga merangsang produksi BDNF, meningkatkan plastisitas sinaptik, dan meningkatkan toleransi terhadap stres. Dengan demikian, rasa lapar bukan hanya sekadar sinyal kebutuhan energi, tetapi juga memainkan peran penting dalam respons adaptif otak dan tubuh terhadap kekurangan makanan dalam jangka panjang.¹⁸

Puasa intermiten memengaruhi neurokimia otak dan jaringan saraf dengan cara mengoptimalkan fungsi otak serta metabolisme energi di organ perifer. Puasa intermiten meningkatkan aktivitas parasimpatis, yang dimediasi oleh neurotransmitter asetilkolin, pada neuron otonom yang menginervasi saluran pencernaan, jantung, dan arteri. Hal ini mengakibatkan peningkatan motilitas usus, serta penurunan denyut jantung dan tekanan darah. Puasa menyebabkan pengosongan glikogen dari sel hati, tubuh mulai melakukan lipolisis dan memproduksi badan keton, yang pada akhirnya mengurangi cadangan lemak tubuh. Puasa intermiten juga meningkatkan sensitivitas insulin pada sel otot dan hati serta menurunkan produksi IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor-1*), yang berhubungan dengan pertumbuhan sel dan penuaan. Selain itu, stres oksidatif dan

peradangan di seluruh tubuh dan otak menurun sebagai respons terhadap puasa intermiten, yang berkontribusi pada kesehatan metabolik secara keseluruhan.¹⁸

V. MEKANISME PENGARUH PUASA INTERMITTEN PADA SISTEM KARDIOVASKULAR

Puasa intermiten membatasi waktu makan sehingga berpotensi mengurangi asupan energi secara keseluruhan dan menurunkan risiko obesitas. Makan terlalu larut di malam hari dikaitkan dengan peningkatan kadar gula darah setelah makan, yang dapat meningkatkan risiko diabetes. Ketidakeimbangan ritme sirkadian dapat menyebabkan resistensi insulin. Selain itu, makan di malam hari juga dapat menurunkan kualitas dan durasi tidur, yang dapat meningkatkan risiko obesitas dan penyakit kardiovaskular. Berbagai metode puasa intermiten yang mengatur waktu makan telah menunjukkan hasil yang bervariasi, tergantung pada kapan seseorang diperbolehkan makan. Penelitian menunjukkan bahwa orang yang makan di siang hari mengalami penurunan berat badan yang lebih efektif, dengan perbaikan kadar lemak tubuh, glukosa, lipid, dan inflamasi. Sebaliknya, orang yang makan pada sore atau malam hari (setelah pukul 16:00) tidak mengalami perbaikan, bahkan justru mengalami peningkatan kadar gula darah, tekanan darah, dan lipid. Oleh karena itu, waktu makan dalam puasa intermiten sangat berpengaruh, dan ketika disesuaikan dengan ritme sirkadian tubuh, dapat meningkatkan kesehatan jantung.^{4,12,21}

1. Puasa Intermitten dan Keadaan Ketogenik

Puasa intermiten dapat memicu keadaan ketogenik, yang ditandai dengan meningkatnya kadar β -hidroksibutirat dalam tubuh individu. Setelah 6–8 jam berpuasa, kadar keton mulai meningkat, menandakan bahwa tubuh mulai beralih dari menyimpan

lemak menjadi membakar lemak sebagai sumber energi utama. Proses ini menyebabkan penurunan kadar LDL dan peningkatan *High-Density Lipoprotein* (HDL). Peralihan dari penggunaan glukosa ke asam lemak dan keton sebagai sumber energi disebut sebagai peralihan metabolik intermiten.^{4,12,21}

Puasa intermiten memberikan beberapa manfaat dari diet ketogenik, terutama dalam meningkatkan metabolisme lemak, yang berdampak positif terhadap berat badan dan kadar lipid darah. Namun, dibandingkan diet ketogenik, puasa intermiten lebih menguntungkan karena diet ketogenik cenderung mendorong konsumsi lemak hewani dalam jumlah tinggi. Asupan lemak yang berlebihan ini dapat meningkatkan kadar *trimethylamine N-oxide* (TMAO), yaitu metabolit yang dikaitkan dengan peningkatan risiko penyakit kardiovaskular.^{4,22}

2. Puasa Intermiten dan Autofagi

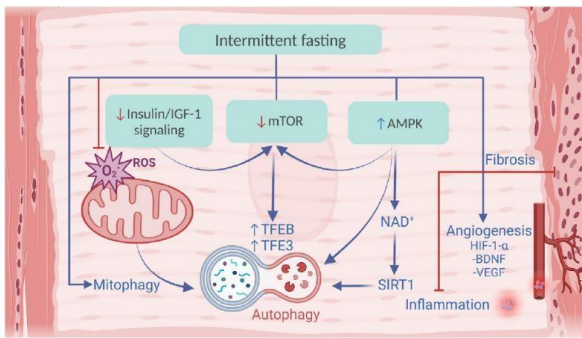
Puasa yang berlangsung lama mengoptimalkan metabolisme energi dengan mengaktifkan autofagi, yaitu proses pembersihan sel dengan menghancurkan komponen yang rusak, termasuk mitokondria yang tidak berfungsi melalui mekanisme mitofagi. Autofagi berperan penting dalam mengurangi stres dan cedera pada jantung. Namun, seiring bertambahnya usia, kapasitas autofagi menurun, yang dapat mempercepat penuaan jantung. Hambatan terhadap autofagi dikaitkan dengan tanda-tanda awal penuaan kardiomiopati.¹⁹

Penelitian menunjukkan bahwa ADF mengaktifkan jalur autofagi-lisosom dan memulihkan fungsi miokardium pada berbagai model penyakit jantung pada hewan pengerat, termasuk cedera iskemia-reperfusi dan kardiomiopati akibat kristalin- $\alpha\beta$. Mekanisme ini melibatkan penghambatan *mammalian target of rapamycin* (mTOR), yang biasanya menekan autofagi. Secara

sederhana, mTOR adalah salah satu pengatur utama dalam proses autofagi dan metabolisme sel. Ketika aktivitas mTOR menurun, sel akan mengalihkan sumber dayanya dari proses anabolisme ke proses pemecahan dan daur ulang komponen sel yang rusak (katabolisme), termasuk autofagi.¹⁹

Selain itu, 5' *adenosine monophosphate-activated protein kinase* (AMPK), yang aktif saat kadar energi sel rendah (misalnya saat puasa), membantu sel untuk beradaptasi dengan menghemat energi dan meningkatkan produksinya. AMPK juga membantu memicu autofagi dengan menghambat mTOR dan langsung merangsang pembentukan autofagosom, yaitu struktur yang berfungsi untuk membersihkan bagian sel yang sudah tidak berfungsi. Ketika mTOR terhambat, protein *microphthalmia-associated transcription factors* EB (TFEB) dan E3 akan diaktifkan. Kedua protein ini berperan dalam mengatur autofagi dan pembentukan lisosom, yaitu bagian sel yang bertugas mendaur ulang komponen sel yang rusak. Saat berpuasa, TFEB akan masuk ke dalam inti sel dan mengaktifkan gen yang mendukung proses ini, sehingga menghasilkan energi dari hasil daur ulang tersebut.¹⁹

Seiring bertambahnya usia, tubuh cenderung mengalami penurunan AMPK, peningkatan mTOR, serta penurunan aktivitas TFEB dan SIRT1, yang semuanya berkontribusi pada berkurangnya kemampuan autofagi dalam jantung. Puasa intermiten dapat membantu memperbaiki gangguan ini dengan mengembalikan keseimbangan jalur molekuler yang terganggu akibat penuaan (Gambar 2)



GAMBAR 2. EFEK MOLEKULER DARI PUASA INTERMITEN

Sumber : Ozcan. Et al., 2024

3. Pengaruh Puasa intermiten pada Penuaan

Penelitian menunjukkan bahwa mengaktifkan autofagi, baik melalui pola makan, manipulasi genetik, atau obat-obatan, dapat membantu mengurangi dampak penuaan pada jantung. Oleh karena itu, diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami bagaimana autofagi jantung berperan dalam manfaat jangka pendek dan panjang dari puasa intermiten. Puasa intermiten menurunkan regulasi sinyal *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1), serta menginduksi AMPK, sirtuin 1 (SIRT1), dan *transcription factor* (TF) EB. Akhirnya, puasa intermiten meningkatkan ekspresi gen autofagi di jantung dan juga mengaktifkan molekul proangiogenik serta menghambat fibrosis dan inflamasi.¹⁹

Penuaan berkaitan dengan inflamasi kronis tingkat rendah (*inflammaging*) yang dapat meningkatkan risiko penyakit kardiovaskular. ADF telah terbukti melindungi jantung dari inflamasi, fibrosis, dan hipertrofi, serta mengurangi stres oksidatif dan penanda inflamasi seperti *B-type natriuretic peptide* (BNP). Selain itu, puasa intermiten juga menunjukkan efek protektif terhadap cedera iskemik, seperti yang terlihat pada model hewan dengan infark miokard. Secara keseluruhan, penelitian menunjukkan bahwa IF memiliki efek anti-penuaan, anti-inflamasi, dan anti-

oksidatif serta dapat memodifikasi penyakit iskemik pada jantung.¹⁹

4. Pengaruh Puasa Intermiten terhadap Metabolisme Lipid

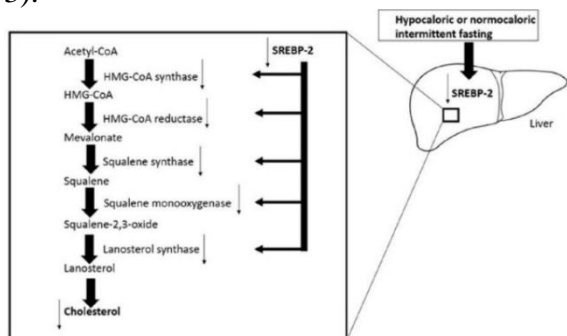
Mamalia menyimpan energi dalam jaringan hati dan lemak untuk bertahan dalam kondisi kelaparan. Energi ini tersimpan dalam sel lemak dan dilepaskan dengan enzim lipase saat tubuh membutuhkannya. Saat berpuasa, kadar glukosa darah menurun, proses glikolisis terhambat, dan cadangan glikogen di hati habis. Akibatnya, tubuh menggunakan lemak sebagai sumber energi melalui proses glukoneogenesis. Selain itu, kadar insulin dan IGF-1 turun, sementara kadar glukagon naik. Lemak yang tersimpan dalam tubuh dipecah menjadi asam lemak, lalu diangkut ke hati dan diubah menjadi β -*hydroxybutyrate* (BHB) dan *acetoacetate* (AcAc), yang kemudian digunakan sebagai energi termasuk untuk otak. Perubahan biokimia ini berdampak positif pada otak, yang disertai dengan adaptasi seluler dan molekuler dari jaringan neuronal di otak, sehingga dapat meningkatkan ketahanan terhadap stres, cedera, dan penyakit.^{2,23-25}

Puasa Intermiten juga berdampak pada kadar lemak darah. Penelitian oleh Surabhi Bhutani et al. menunjukkan bahwa dalam 2–3 minggu menjalani diet ADF, berat badan berkurang sekitar 3%. Dalam jangka waktu lebih lama, penurunan bisa mencapai 8% dengan pengurangan lemak viseral. Selain itu, kadar kolesterol total (TC), trigliserida (TG), dan LDL juga menurun, sehingga dapat mengurangi risiko penyakit kardiovaskular. Selain itu, penurunan lemak tubuh dan inflamaskronis yang dihasilkan dari IF juga berkontribusi pada penurunan resistensi insulin.^{2,24}

Dalam regulasi lipid, puasa intermiten mengurangi produksi *very low density lipoprotein Cholesterol* (VLDL-C) di hati, menekan produksi TG dan meningkatkan

oksidasi asam lemak. Puasa intermiten juga meningkatkan ekspresi *peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) dan PPAR coactivator-1 (PGC-1) di hati, yang berperan dalam meningkatkan oksidasi asam lemak, produksi Apolipoprotein A (Apo A), sekaligus menurunkan sintesis Apolipoprotein B (Apo B). Kombinasi efek ini berkontribusi pada penurunan kadar LDL-C dan VLDL-C serta peningkatan HDL. Akibat penurunan kadar VLDL, LDL, dan sdLDL, terjadi pengurangan kolesterol dan trigliserida yang diangkut di dalamnya, yang tercermin dalam penurunan kadar kolesterol dan trigliserida dalam serum melalui puasa intermiten.^{2,9,26}

Perubahan profil kolesterol dalam darah juga terjadi melalui mekanisme enzimatik yang dipengaruhi oleh puasa. Puasa diketahui mengurangi ekspresi SREBP-2 (*sterol regulatory element-binding protein 2*), yaitu protein yang berperan dalam mengendalikan produksi kolesterol. Akibatnya, aktivitas beberapa enzim yang berperan dalam sintesis kolesterol menurun, sehingga mengurangi kadar kolesterol dalam tubuh (Gambar 3).^{26,27}



GAMBAR 3. MEKANISME PENURUNAN KOLESTEROL MELALUI PUASA INTERMITEN
Sumber: Santos et. al., 2018

5. Pengaruh Puasa Intermiten terhadap Biomarker Inflamasi

Aterosklerosis merupakan penyakit inflamasi kronis yang ditandai dengan terbentuknya plak di dinding pembuluh arteri. Penyakit ini berkembang karena adanya disfungsi endotel vaskular dan paparan jangka panjang

terhadap berbagai faktor risiko penyakit kardiovaskular. Inflamasi memiliki peranan besar dalam perkembangan aterosklerosis. Beberapa zat yang berkontribusi dalam proses ini antara lain homosistein, interleukin 6 (IL-6), dan *C-reactive protein* (CRP). Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Aksungar et al. menunjukkan bahwa puasa intermiten terbukti mengurangi konsentrasi faktor-faktor proinflamasi tersebut.^{2,28}

Adiponektin merupakan protein plasma mirip kolagen yang berfungsi melindungi pembuluh darah dengan mengurangi risiko aterosklerosis. Kadar adiponektin yang rendah sering ditemukan pada penderita aterosklerosis, resistensi insulin, diabetes, dan penyakit jantung koroner. Puasa intermiten diketahui dapat meningkatkan produksi adiponektin dari jaringan lemak. Kadar adiponektin juga berbanding terbalik dengan berat badan, artinya semakin rendah berat badan seseorang, semakin tinggi kadar adiponektinnya. Dalam sebuah penelitian oleh Cambuli et al. ditemukan bahwa setelah satu tahun menjalankan diet dan meningkatkan aktivitas fisik, kadar adiponektin meningkat hingga 245%. Protein ini memiliki efek anti-aterosklerotik dan anti-inflamasi dengan menghambat adhesi monosit ke sel endotel, serta mengurangi ekspresi molekul adhesi yang menyebabkan inflamasi.^{2,29}

Sebaliknya, hormon leptin, yang disekresikan oleh adiposit, memiliki efek pro-aterogenik. Kadar leptin yang tinggi sering ditemukan pada orang dengan obesitas dan berhubungan dengan peningkatan kolesterol, tekanan darah tinggi, serta penanda inflamasi. Puasa intermiten dapat membantu menurunkan kadar leptin, sehingga mengurangi risiko aterosklerosis dengan menekan agregasi trombosit dan proliferasi sel endotel yang berlebihan.^{2,30}

Resistin yang merupakan sitokin dari adiposit berperan dalam memperburuk

aterosklerosis. Konsentrasinya berhubungan dengan resistensi insulin, obesitas, dan aktivitas proinflamasi. Sebuah penelitian oleh Bhutani et al. menemukan bahwa metode ADF dapat menurunkan kadar resistin. Efek ini kemungkinan besar terjadi karena adanya penurunan berat badan, sehingga menghasilkan efek kardioprotektif dan anti-sklerotik.^{2,31}

Secara keseluruhan, penelitian menunjukkan bahwa puasa intermiten dapat membantu mengurangi risiko aterosklerosis dengan cara mengontrol kadar zat-zat yang berhubungan dengan inflamasi, hormon yang diproduksi oleh jaringan lemak (adipokines), serta metabolisme lipid dalam tubuh.²

6. Pengaruh Puasa Intermiten terhadap Tekanan Darah

Puasa intermiten memiliki efek menguntungkan dalam menurunkan tekanan darah. Efek ini telah didokumentasikan dalam penelitian pada hewan dan kemudian dikonfirmasi pada manusia. Mekanisme penurunan tekanan darah dapat dikaitkan dengan peningkatan aktivitas parasimpatik yang dipengaruhi oleh BDNF, peningkatan ekskresi norepinefrin melalui ginjal, serta sensitivitas yang lebih tinggi terhadap peptida natriuretik dan insulin.^{2,32,33}

Mekanisme penurunan tekanan darah yang terkait dengan aktivasi system parasimpatik didasarkan pada peningkatan aktivitas neuron kolinergik di batang otak. BDNF, yang terutama diproduksi sebagai respons terhadap aktivasi reseptor glutamat, juga dirangsang oleh diet puasa intermiten. Penelitian membuktikan bahwa BDNF meningkatkan aktivitas sistem parasimpatik dengan meningkatkan sintesis dan pelepasan asetilkolin oleh neuron kolinergik. Fungsi jantung dikontrol oleh pelepasan asetilkolin melalui saraf vagus ke nodus sinoatrial, yang menurunkan denyut jantung. Selain itu, neurotransmitter ini melebarkan pembuluh

darah, sehingga menurunkan tekanan darah.^{2,34}

7. Pengaruh Puasa Intermiten pada Obesitas dan Diabetes

Sejumlah penelitian mengungkapkan bahwa puasa intermiten dapat meningkatkan indikator kesehatan bagi penderita obesitas diantaranya dengan menurunkan berat badan, menurunkan kadar kolesterol LDL, mengurangi stress oksidatif dangangguan serta memperbaiki berbagai indikator kesehatan lainnya pada penderita obesitas yang tidak menderita diabetes. Penelitian oleh John et al. pada tikus juga menunjukkan bahwa penurunan berat badan berkontribusi pada penurunan kadar glukosa darah, leptin, TNF- α , serta IGF-1³⁵

Selain itu puasa intermiten dapat membatasi asupan energi dalam jangka Panjang, yang hasilnya mirip dengan metode tradisional untuk menurunkan berat badan. Penelitian membuktikan bahwa puasa intermiten meningkatkan ekspresi *vascular endothelial growth factor* (VEGF) pada jaringan adiposa putih, yang kemudian merangsang pembentukan pembuluh darah baru, mendorong polarisasi makrofag, serta mengubah lemak putih menjadi lemak coklat. Proses ini meningkatkan sensitivitas insulin dan secara efektif membantu mengurangi obesitas.³⁵

Diabetes melitus tipe 2 berkaitan dengan ketidakseimbangan sitokin inflamasi dan penanda stres oksidatif. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa menurunkan berat badan dapat membantu mengatur biomarker inflamasi dan mengurangi stres oksidatif. Kelebihan glikogen dalam sel dapat menghambat penyerapan glukosa oleh jaringan, sehingga meningkatkan kadar glukosa dalam darah. Puasa intermiten membantu meningkatkan penyerapan glukosa oleh jaringan dan memperbaiki penyimpanan glikogen dalam tubuh. Selama berpuasa, hati berperan dalam menjaga

keseimbangan glukosa darah dengan mengaktifkan jalur metabolisme seperti glukoneogenesis (GNG). Proses ini melibatkan peningkatan aktivitas enzim *Phosphoenolpyruvate carboxykinase* (PEPCK) dan *glucose-6-phosphatase* (G6Pase), yang bertanggung jawab dalam regenerasi glukosa untuk mempertahankan kestabilan kadar gula darah.³⁵

Penelitian menunjukkan bahwa puasa intermiten dapat membantu membentuk kembali mikrobioma usus, memperbaiki struktur sinapsis di hipokampus, meningkatkan biogenesis mitokondria di hipokampus, serta meningkatkan ekspresi gen yang terlibat dalam metabolisme energi. Dengan demikian, puasa intermiten dapat membantu meredakan gangguan kognitif dan motorik pada penderita diabetes. Efek puasa intermiten dalam meningkatkan neurogenesis ini diperantarai oleh penurunan ekspresi jalur pensinyalan IGF-1 dan PKA.³⁵

Puasa intermiten juga berperan dalam mengatur jalur pensinyalan Notch 1 dan BDNF/CREB, yang mendorong diferensiasi sel punca menjadi neuron matang serta membantu mengatasi gangguan kognitif akibat diabetes. Puasa intermiten juga mengaktifkan proses autofagi seluler melalui jalur PI3K/AKT, FOXO, dan AMPK, yang berkontribusi pada regenerasi sel otot, menghambat pertumbuhan dan penyebaran sel kanker, serta memperlambat proses penuaan. Selain itu, puasa intermiten juga berperan dalam menata kembali komposisi flora usus serta mengatur metabolitnya untuk membantu mencegah atau mengurangi risiko retinopati diabetik, dan membantu menyesuaikan ulang ritme sirkadian guna mencegah obesitas.³⁵

8. Pengaruh Puasa Intermiten terhadap Mikrobiota Usus

Mikrobiota usus memainkan peran penting dalam obesitas dan pengendalian berat badan. Dua kelompok bakteri utama dalam

usus adalah *Firmicutes* dan *Bacteroidetes*. Penelitian menunjukkan bahwa rendahnya keberagaman dan jumlah mikroba usus juga berkaitan dengan obesitas.¹³

Selain berperan dalam metabolisme energi dan obesitas, mikrobiota usus juga memiliki hubungan erat dengan kesehatan kardiovaskular. Komposisi mikrobiota usus dapat mempengaruhi metabolisme lipid, tekanan darah, dan peradangan sistemik, yang semuanya merupakan faktor risiko penyakit kardiovaskular. Beberapa bakteri usus dapat memproduksi asam lemak rantai pendek (*short-chain fatty acids/SCFA*), seperti butirir, propionat, dan asetat, yang memiliki efek antiinflamasi dan kardioprotektif. SCFA dapat meningkatkan sensitivitas insulin, menurunkan tekanan darah, serta mengurangi peradangan vaskular.^{36,37}

Puasa Intermiten dapat meningkatkan keberagaman dan komposisi mikrobiota usus pada individu sehat tanpa obesitas. Intervensi berbasis nutrisi, seperti puasa intermiten dan diet kaya serat prebiotik, dapat menjadi strategi potensial untuk meningkatkan kesehatan usus dan mengurangi risiko penyakit kardiovaskular.³⁵

VI. KESIMPULAN

Puasa intermiten adalah pola makan yang melibatkan siklus puasa dan makan dalam waktu tertentu. Berbagai metode IF dapat menginduksi transisi metabolik dari glukosa ke keton sebagai sumber energi sehingga meningkatkan fleksibilitas metabolisme dan efisiensi bioenergetik sel. Adaptasi ini mendukung penurunan berat badan, pengurangan lemak visceral, serta perbaikan sensitivitas insulin, yang menurunkan risiko obesitas dan diabetes melitus tipe 2.

Puasa intermiten juga meningkatkan kesehatan kardiovaskular melalui beberapa mekanisme, seperti mengurangi stres oksidatif, menyelaraskan ritme sirkadian

untuk optimasi kontrol glukosa, dan meningkatkan profil lipid dengan menurunkan LDL dan trigliserida. Puasa Intermiten juga mendorong autofagi, membersihkan komponen selular yang rusak, dan melindungi jantung dari penuaan dan peradangan serta menurunkan biomarker inflamasi dan mempengaruhi mikrobiota usus.

Secara keseluruhan, puasa intermiten berpotensi memperbaiki kesehatan sistem kardiovaskular melalui mekanisme metabolik, inflamasi, dan molekuler yang kompleks, namun efektivitasnya bervariasi tergantung pada metode dan kondisi individu.

DAFTAR PUSTAKA

- [1]. World Health Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. [cited 2024 Oct 30]. Available from: https://www.who.int/healthtopics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1
- [2]. Malinowski B, Zalewska K, Węsierska A, Sokołowska MM, Socha M, Liczner G, et al. Intermittent fasting in cardiovascular disorders—an overview. *Nutrients*. 2019 Mar 1;11(3):1–18.
- [3]. Johnstone A. Fasting for weight loss: An effective strategy or latest dietin trend;. Vol. 39, *International Journal of Obesity*. Nature Publishing Group; 2015. p. 727–33.
- [4]. Dong TA, Sandesara PB, Dhindsa DS, Mehta A, Arneson LC, Dollar AL, et al. Intermittent Fasting: A Heart Healthy Dietary Pattern? *American Journal of Medicine*. 2020 Aug 1;133(8):901–7.
- [5]. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2018 Feb 1;16(2):507–47.
- [6]. Allaf M, Elghazaly H, Mohamed OG, Fareen MFK, Zaman S, Salmasi AM, et al. Intermittent fasting for the prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Jan 29;(1).
- [7]. Diab R, Dimachkie L, Zein O, Dakroub A, Eid AH. Intermittent Fasting Regulates Metabolic Homeostasis and Improves Cardiovascular Health. *Cell Biochem Biophys*. 2024 Sep;82(3):1583-1597.
- [8]. Kazmirczak F, Hartweck LM, Vogel NT, Mendelson JB, Park AK, Raveendran RM, et al. Intermittent Fasting Activates AMP-Kinase to Restructure Right Ventricular Lipid Metabolism and Microtubules. *JACC Basic Transl Sci*. 2023 Mar 1;8(3):239–54.
- [9]. Naous E, Achkar A, Mitri J. Intermittent Fasting and Its Effects on Weight, Glycemia, Lipids, and Blood Pressure: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023 Aug 1;15(16).
- [10]. Surugiu R, Iancu MA, Vintilescu Ștefănița B, Stepan MD, Burdusel D, Genunche-Dumitrescu AV, et al. Molecular Mechanisms of Healthy Aging: The Role of Caloric Restriction, Intermittent Fasting, Mediterranean Diet, and Ketogenic Diet—A Scoping Review. *Nutrients*. 2024 Sep 1;16(17).
- [11]. Moro T, Tinsley G, Pacelli FQ, Marcolin G, Bianco A, Paoli A. Twelve Months of Time-restricted Eating and Resistance Training Improves Inflammatory Markers and Cardiometabolic Risk Factors. *Med Sci Sports Exerc*. 2021 Dec 1;53(12):2577–85.
- [12]. Moro T, Tinsley G, Bianco A, Marcolin G, Pacelli QF, Battaglia G, et al. Effects of eight weeks of time-restricted feeding (16/8) on basal metabolism, maximal strength, body composition, inflammation, and cardiovascular risk factors in resistance-trained males. *J Transl Med*. 2016 Oct 13;14(1).
- [13]. Varady KA, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K. Cardiometabolic Benefits of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr*. 2021;41:333–61.
- [14]. Jane L, Atkinson G, Jaime V, Hamilton S, Waller G, Harrison S. Intermittent fasting interventions for the treatment of overweight and obesity in adults aged 18 years and over: a systematic review protocol. *JBIC Database System Rev Implement Rep*. 2015 Oct 1;13(10):60–8.
- [15]. Harvie M, Howell A. Potential benefits and harms of intermittent energy restriction and intermittent fasting amongst obese, overweight and normal weight subjects-A narrative review of human and animal evidence. Vol. 7, *Behavioral Sciences*. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2017.
- [16]. Heilbronn LK, Smith SR, Martin CK, Anton SD, Ravussin E. Alternate-day fasting in nonobese subjects: effects on body weight, body composition, and energy metabolism. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:69–73.
- [17]. Barnosky AR, Hoddy KK, Unterman TG, Varady KA. Intermittent fasting vs daily calorie restriction for type 2 diabetes prevention: A review of human findings. *Translational Research*. 2014 Oct 1;164(4):302–11.
- [18]. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*. 2014 Feb 4;19(2):181–92.
- [19]. Ozcan M, Abdellatif M, Javaheri A, Sedej S. Risks and Benefits of Intermittent Fasting for

-
- the Aging Cardiovascular System. *Canadian Journal of Cardiology*. 2024 Aug 1;40(8):1445–57.
- [20]. Johnson JB, Summer W, Cutler RG, Martin B, Hyun DH, Dixit VD, et al. Alternate Day Calorie Restriction Improves Clinical Findings and Reduces Markers of Oxidative Stress and Inflammation in Overweight Adults with Moderate Asthma. *Free Radic Biol Med*. 2007 Mar;42(5):665–74.
- [21]. Scheer FAJL, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *PNAS*. 2009 Mar;106(11):4453–8.
- [22]. Park JE, Miller M, Rhyne J, Wang Z, Hazen SL. Differential effect of short-term popular diets on TMAO and other cardio-metabolic risk markers. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2019 May 1;29(5):513–7.
- [23]. Mattson MP, Longo VD, Harvie M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res Rev*. 2017 Oct 1;39:46–58.
- [24]. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity*. 2013 Jul;21(7):1370–9.
- [25]. Mattson MP, Moehl K, Ghena N, Schmaedick M, Cheng A. Intermittent metabolic switching, neuroplasticity and brain health. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Jan 11;19(2):63–80.
- [26]. Santos HO, Macedo RCO. Impact of intermittent fasting on the lipid profile: Assessment associated with diet and weight loss. *Clin Nutr ESPEN*. 2018 Apr 1;24:14–21.
- [27]. Shibata N, Jishage K, Arita M, Watanabe M, Kawase Y, Nishikawa K, et al. Regulation of hepatic cholesterol synthesis by a novel protein (SPF) that accelerates cholesterol biosynthesis. *The FASEB Journal*. 2006 Dec;20(14):2642–4.
- [28]. Aksungar FB, Topkaya AE, Akyildiz M. Interleukin-6, C-reactive protein and biochemical parameters during prolonged intermittent fasting. *Ann Nutr Metab*. 2007 Apr;51(1):88–95.
- [29]. Cambuli VM, Musiu MC, Incani M, Paderi M, Serpe R, Marras V, et al. Assessment of intervention in overweight and obese children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008;93(8):3051–7.
- [30]. Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Chernova J, Lawlor DA, Kelly A, et al. Leptin and Coronary Heart Disease. Prospective Study and Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 13;53(2):167–75.
- [31]. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in coronary heart disease risk indicators by alternate-day fasting involve adipose tissue modulations. *Obesity*. 2010 Nov;18(11):2152–9.
- [32]. Mager DE, Wan R, Brown M, Cheng A, Wareski P, Abernethy DR, et al. Caloric restriction and intermittent fasting alter spectral measures of heart rate and blood pressure variability in rats. *The FASEB Journal*. 2006 Apr;20(6):631–7.
- [33]. De Toledo FW, Grundler F, Bergouignan A, Drinda S, Michalsen A. Safety, health improvement and well-being during a 4 to 21-day fasting period in an observational study including 1422 subjects. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1):1–17.
- [34]. Wan R, Weigand LA, Bateman R, Griffioen K, Mendelowitz D, Mattson MP. Evidence that BDNF regulates heart rate by a mechanism involving increased brainstem parasympathetic neuron excitability. *J Neurochem*. 2014;129(4):573–80.
- [35]. Liu S, Zeng M, Wan W, Huang M, Li X, Xie Z, et al. The Health-Promoting Effects and the Mechanism of Intermittent Fasting. *J Diabetes Res*. 2023 Mar;2023.
- [36]. Wu Y, Xu H, Tu X, Gao Z. The Role of Short-Chain Fatty Acids of Gut Microbiota Origin in Hypertension. *Front Microbiol*. 2021 Sep 28;12.
- [37]. Xu J, Moore BN, Pluznick JL. Short-Chain Fatty Acid Receptors and Blood Pressure Regulation: Council on Hypertension Mid-Career Award for Research Excellence 2021. *Hypertension*. 2022 Oct 1;79(10):2127–37.
-