

EDITORIAL

Lipoprotein (a) [simbol: Lp(a)] adalah salah satu sub kelas lipoprotein. Struktur Lp(a) sama dengan LDL karena mengandung ApoB-100 dengan komposisi lipoprotein yang sama, namun Lp(a) berbeda dari LDL karena mengandung juga apolipoprotein (a) atau sering disebut juga apoprotein (a) [simbol:Apo (a)] yang terikat secara kovalen pada Apo B-100. Struktur bagian apo(a) tersebut mirip dengan struktur plasminogen, yang bersifat pro fibrinolisis, sehingga Lp(a) bersifat anti fibrinolisis atau pro-trombotic. Serupa dengan LDL, maka Lp (a) juga bersifat pro-aterogenik. Mengingat pedoman NCEP-ATP III pada tahun 2001 telah menjadikan LDL, yang diukur sebagai kolesterol-LDL, menjadi sasaran utama pada pencegahan penyakit jantung koroner dan pengobatan dislipidemia, maka para ahli menggolongkan Lp(a)

sebagai "kolesterol" yang sangat berbahaya.

Lipoprotein (a) ditemukan pertama kali pada tahun 1963 oleh Kåre Berg. Penemuan tersebut memicu banyak studi berikutnya yang telah mengidentifikasi Lp (a) sebagai faktor risiko *independent* untuk penyakit aterosklerosis seperti penyakit jantung koroner dan stroke. Meskipun demikian Ridker PM et. al., dkk pada Women's Health Study mendapatkan bahwa risiko relatif terhadap kejadian kardiovaskular untuk Lp(a) ternyata lebih rendah daripada kolesterol total, kolesterol-LDL, rasio kolesterol total/kolesterol-HDL, dan hs-CRP.

Di sisi lain obat-obatan golongan statin yang terbukti secara klinis dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL dan mengurangi risiko penyakit

kardiovaskular, ternyata tidak mempunyai efek yang bermakna untuk menurunkan kadar Lp(a). Namun beberapa tahun terakhir ini beberapa penelitian mendapatkan bahwa kadar Lp(a) dapat diturunkan dengan obat dan diet tertentu.

Pada edisi kali ini akan dibahas beberapa hasil riset terkini tentang kontroversi pengaruh kadar Lp(a) terhadap penyakit kardiovaskular dan penyakit gangguan metabolik lainnya.

Penyusun : Krist Haksa

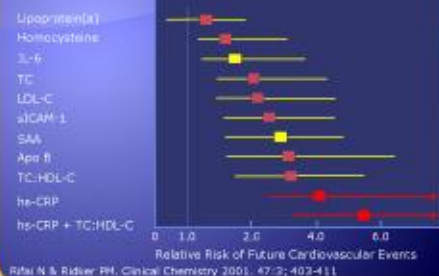
**Penyunting : Prof. Dr. Marzuki
Suryaatmadja, SpPK (K)**

Lipoprotein (a)

"Lipoprotein (a) selanjutnya ditulis (Lp (a)) adalah sebuah sub kelas lipoprotein." Lp (a) terdiri dari partikel seperti LDL (*LDL-like particle*) dan apolipoprotein spesifik (a) yang selanjutnya ditulis [apo (a)], yang secara kovalen terikat pada ApoB dari bagian seperti partikel LDL. Kadar Lp (a) dalam plasma sangat berkaitan dengan genetik/herediter. (*Clinical Chemistry 56: 1207-1209, 2010*)

Segara setelah penemuannya pada tahun 1963 oleh Berg, berbagai studi telah mengidentifikasi Lp(a) sebagai faktor risiko independent untuk penyakit aterosklerosis seperti penyakit jantung koroner dan stroke. Sejak itu, Lp (a) telah menerima minat penelitian yang luas dan dengan database besar, peran potensial Lp (a) sebagai prediktor risiko kardiovaskular juga telah terakumulasi.

Risk Factors for Future Cardiovascular Events; Women Health Study



Lipoprotein (a) dan kaitannya dengan Penyakit Kardiovaskuler.

Pada awal tahun 70-an, beberapa studi melaporkan hubungan antara Penyakit Jantung Koroner (PJK) dengan lipoprotein plasma yang dideteksi dengan metode elektroforesis yang kemudian dinamakan lipoprotein pre-beta1 karena masih berhubungan dengan LDL. Studi-studi lanjutan menemukan bahwa lipoprotein pre-beta1 adalah Lp (a) dan berhubungan erat dengan kejadian PJK. Alber et al., pertama kali melaporkan hubungan antara konsentrasi tinggi Lp(a) dan PJK dengan *immunochemical method*. Selanjutnya pada tahun 1981 Kostner et al., melaporkan pada individu dengan konsentrasi Lp(a) > 30 mg/dL 1,75 kali lebih berisiko terhadap kejadian infark

miokard dibandingkan dengan individu dengan konsentrasi Lp(a) < 30 mg/dL. Lebih jauh lagi Dahlen dan beberapa rekan peneliti yang lain melakukan penelitian pada 307 pasien yang menjalani angiografi koroner. Dilaporkan bahwa skor lesi koroner (coronary lesion score) secara bermakna berhubungan dengan kadar Lp(a), dan pada individu dengan konsentrasi Lp (a) yang tinggi berhubungan secara bermakna dan independen terhadap PJK. Armstrong et al menemukan bahwa Lp(a) merupakan prediktor yang kuat terhadap PJK dibandingkan dengan faktor risiko lainnya. (*Handbook of Lipoprotein*, 2nd edition: 345-385, 2000)

Baru-baru ini, Emerging Risk Factors Collaboration Study sebuah studi metaanalisis telah meringkas hasil 36 studi jangka panjang dengan total peserta 126.634 orang. Studi metaanalisis ini mengkonfirmasi hubungan bermakna dan independen antara peningkatan kadar Lp(a) dan risiko penyakit kardiovaskular (PKV). Analisis dari 126.634, individu tersebut telah menunjukkan hubungan berkesinambungan yang luas antara kadar Lp (a) dengan risiko PJK. Karena hubungan ini hanya sedikit berkurang setelah penyesuaian untuk kadar rerata jangka panjang lipid dan faktor-faktor risiko yang telah dikenal, hal itu meningkatkan kemungkinan bahwa Lp(a) merupakan faktor risiko independen untuk PJK. Kadar Lp(a), bagaimanapun, suatu faktor risiko koroner yang relatif sedang, yang kekuatannya secara keseluruhan hanya sekitar seperempat dari kolesterol non-HDL, meskipun demikian Lp (a) dapat menjadi lebih penting secara proporsional untuk PJK pada kadar yang amat tinggi karena hubungan risikonya berpotensi kurvalinier. Karena hubungan antara kadar lebih tinggi Lp (a) dengan PJK adalah sama pada berbagai kadar kolesterol non-HDL, maka manfaat menurunkan kolesterol secara absolut harus lebih besar jika kadar Lp (a) tinggi (atau bila risiko absolut tinggi untuk beberapa alasan lain). John Danesh dan Erqou menyimpulkan bahwa dalam berbagai kondisi yang luas, terdapat hubungan derajat sedang yang terus menerus dan independen antara kadar Lp(a) dengan risiko PJK dan stroke yang muncul eksklusif untuk hasil (*outcome*) pembuluh darah. (*JAMA*. 2009;302 (4):412-423.)

Table 3. Risk Ratios for Coronary Heart Disease and ischemic Stroke per 3.5-Fold (1-SD) Higher Usual Lipoprotein (a) Levels With Progressive Adjustment for Usual Levels of Confounders^a

Adjustments	Risk Ratio (95% CI)	Wald X ²	P, % (95% CI)
Coronary heart disease^b			
Age and sex only	1.16 (1.11-1.22)	46	57 (36-72)
Age and sex plus			
Systolic blood pressure	1.16 (1.11-1.21)	43	57 (36-71)
Smoking status	1.16 (1.11-1.21)	42	57 (36-72)
History of diabetes	1.17 (1.12-1.22)	47	58 (37-72)
Body mass index	1.17 (1.12-1.23)	51	57 (36-71)
Total cholesterol	1.13 (1.09-1.18)	36	49 (22-66)
Ischemic stroke^c			
Age and sex only	1.11 (1.02-1.20)	6	46 (0-72)
Age and sex plus			
Systolic blood pressure	1.09 (1.01-1.17)	6	31 (0-64)
Smoking status	1.09 (1.01-1.17)	6	30 (0-64)
History of diabetes	1.10 (1.02-1.17)	7	26 (0-62)
Body mass index	1.10 (1.03-1.18)	8	25 (0-61)
Total cholesterol	1.10 (1.02-1.18)	7	30 (0-64)

Abbreviation: CI, confidence interval.

a Analysis were restricted to participants with complete information on sex and all confounding variables. Risk ratios are stratified by sex and study group where appropriate. Studies with fewer than 10 cases of coronary heart disease or ischemic stroke outcomes were excluded from the analyses of that outcome.

b For coronary heart disease, 106 645 individuals, 8362 cases, 30 studies.

c For ischemic stroke, 69539 individuals, 1684 cases, 13 studies.

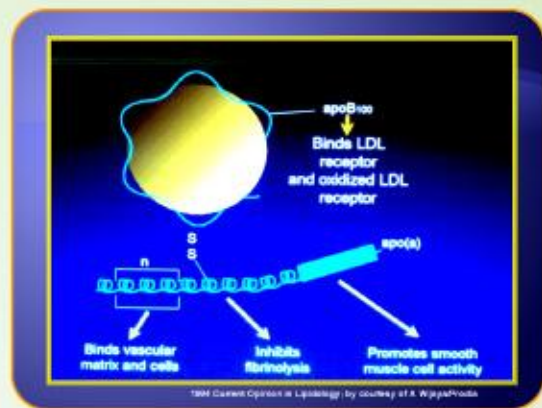
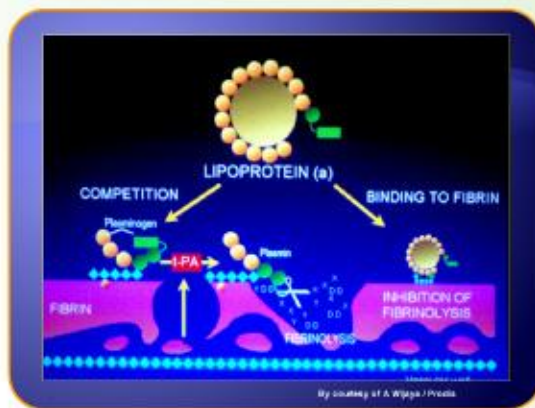
NILAI RUJUKAN Lp(a) < 30 mg/dL

Aktivitas Lp(a): Aterogenik dan Trombotik

Seperti halnya LDL yang mengandung Apo B, maka Lp(a) mempunyai kandungan kolesterol yang tinggi sehingga peningkatan kadar Lp(a) akan meningkatkan pula pengendapan kolesterol pada dinding pembuluh darah. Akibatnya, ateroma yang terbentuk semakin besar dan semakin mempersempit lumen pembuluh darah. Kadar tinggi Lp (a) memprediksi risiko aterosklerosis dini mirip dengan LDL

tinggi, tetapi dalam aterosklerosis tingkat lanjut, Lp (a) merupakan faktor risiko independen yang tidak tergantung pada LDL. Struktur Apo (a) pada Lp (a) mirip dengan plasminogen dan aktivator plasminogen jaringan (TPA) dan karenanya bersaing dengan plasminogen untuk situs pengikatannya, sehingga menyebabkan fibrinolisis berkurang. Juga karena Lp (a) merangsang sekresi PAI-1 maka

mengarah ke trombogenesis, Kedua sifat Lp (a) yaitu aterogenik dan trombotik inilah yang mendasari mengapa sebagian ahli menganggap Lp (a) adalah lipoprotein yang berbahaya. ([http://en.wikipedia.org/wiki/Lipoprotein\(a\)](http://en.wikipedia.org/wiki/Lipoprotein(a)))



Kontroversi pemeriksaan Lp (a) pada Diabetes Melitus

Mora et al. melaporkan data dari studi pada populasi wanita sehat Amerika Serikat [Women's Health Study (WHS)] mengenai kadar Lp (a) dan risiko diabetes melitus tipe 2 (DMt2). Dalam penelitian prospektif dari 26.746 wanita sehat Amerika Serikat dengan tindak lanjut selama 13 tahun, Mora et al., menemukan hubungan terbalik dari Lp (a) dengan risiko DMt2, dengan sekitar 20% - 50% risiko relatif rendah pada kuintil 2 - 5 dibandingkan dengan kuintil 1. Kadar Lp (a) menunjukkan korelasi yang rendah dengan faktor-faktor risiko lainnya, dan penyesuaian penuh untuk faktor-faktor risiko tersebut mengakibatkan hampir tidak ada redaman dari asosiasi. Mora et al juga mereplikasi temuan mereka secara eksternal pada penelitian sebelumnya

yaitu cohort study 9.652 orang pria dan wanita dengan diabetes melitus di Denmark [Copenhagen City Heart Study (CCHS)], yang menyatakan hubungan terbalik antara Lp (a) dengan diabetes melitus dengan hasil yang hampir identik. (*Clinical Chemistry* 56: 1252-1260, 2010)

Dalam pencegahan primer penyakit jantung dan diabetes melitus, tampak Lp(a) menambah nilai prediktif untuk penapisan (screening) lipid dan meningkatkan prediksi risiko berdasarkan variabel risiko yang telah dikenal, namun efeknya hanya sedang dalam beberapa penelitian. Diskusi kontroversial pada apakah menggunakan Lp (a) untuk mengidentifikasi mereka yang berisiko, sebaliknya orang sehat akan

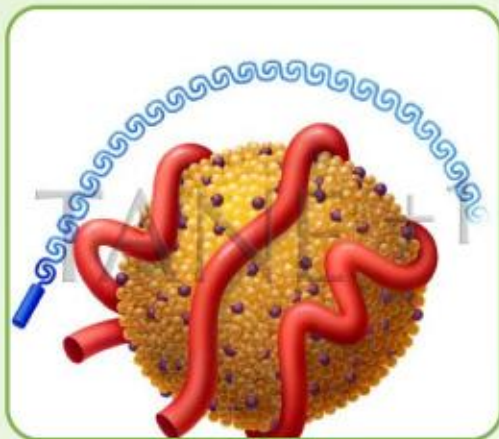
melanjutkan studi yang menarik ini untuk memberikan hasil yang merangsang pemikiran, sampai mekanisme efek prediksi yang berlawanan dari Lp (a) dalam kedua penyakit umum tersebut di atas, yang tampaknya berlandaskan penyebab yang sama, dapat dijelaskan. Intervensi studi dengan antagonis Lp(a) tertentu mungkin memberikan wawasan yang lebih baik, namun belum ada obat yang efektif untuk Lp (a) tersedia saat ini. Sebagai kesimpulan, penelitian ini membuka pintu untuk penilaian yang mungkin lebih tepat terhadap risiko diabetes, tetapi diperlukan wawasan lebih lanjut untuk memahami peran patogenik dari Lp (a) pada diabetes dan penyakit jantung. (*Clinical Chemistry* 56: 1207-1209, 2010)

Terapi

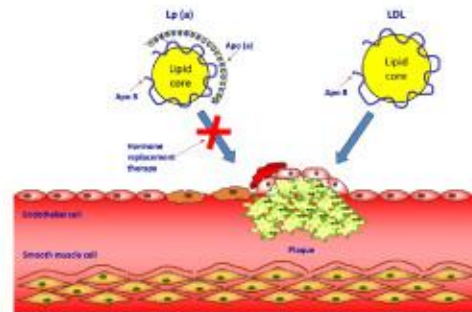
Scanu AM yang disitasi oleh Maciejko JJ dalam *Atherosclerosis Risk Factors: AACC press 2004; 147* menyatakan bahwa terapi dengan diet dan latihan berat tidak berefek pada penurunan kadar Lp (a) melainkan hanya asam nikotinat (*nicotinic acid*) yang dalam bentuk obat adalah Niacin yang mampu menurunkan kadar Lp (a).

Studi pengobatan Niacin baik tunggal maupun dalam kombinasi dengan statin telah menunjukkan manfaat penurunan risiko kardiovaskular. Niacin mengurangi kadar Lp (a) hingga 30-40%, selain itu pemberian Niacin juga bermanfaat mengurangi kadar kolesterol LDL, kolesterol total, trigliserida, dan kolesterol remnant (chylomicron atau VLDL) serta meningkatkan kolesterol HDL. Dalam studi meta-analisis termasuk 11 uji coba terkontrol secara acak dengan 2.682 pasien dalam kelompok aktif dan 3934 di kelompok kontrol, niasin 1-3 g / hari mengurangi kejadian koroner utama sebesar 25% (95% CI: 13-35%), stroke sebesar 26% (95% CI: 8-41%), dan setiap peristiwa kardiovaskular sebesar 27% (95% CI: 15-37%). (*Nordestgaard et al., Eur Heart J (2010) doi:10.1093/eurheartj/ehq386*).

Pada wanita yang mendapatkan terapi sulih hormon estrogen kadar Lp(a) lebih rendah dibandingkan dengan wanita yang tidak mendapatkan terapi (median 9,4 mg / dl vs 11,6 mg /dl, $p < 0.0001$). Terapi sulih hormon estrogen pada wanita sehat terbukti menurunkan kadar Lp(a) dan mengurangi risiko kejadian PJK di waktu mendatang. (*Danik et al., J Am Coll Cardiol, 2008; 52:124-131*)



Potential Mechanism for the Impact of Hormone Replacement Treatment on Risk Factor Properties of Lp(a) in a High-Risk Environment



Berglund, L. et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:132-134

Siapa yang harus melakukan skrining Lp (a)?

—summit—

Kantor Pusat :

Gading Bukit Indah H/3
Kelapa Gading Permai
Jakarta

Cabang :

Surabaya : Jl. Manyar Jaya XI/7
Semarang : Graha Padma B2/24
Yogyakarta : Ambarukmo no. 370

Kadar Lp (a) sebaiknya diperiksa pada semua subyek dengan risiko sedang dan tinggi terhadap PKV/PJK dengan:

1. PKV Prematur (dini)
2. *Familial Hypercholesterolemia*
3. Riwayat keluarga kejadian PKV premature dan meningkatnya kadar Lp (a)
4. PKV berulang meskipun dengan terapi statin
5. $\geq 3\%$ 10 tahun risiko fatal PKV sesuai *European Guidelines*
6. $\geq 3\%$ 10 tahun risiko fatal/non fatal PKV sesuai dengan *US Guidelines*.

Pengulangan pemeriksaan hanya untuk kadar Lp (a) tinggi dan sebagai evaluasi terhadap terapi yang diberikan. (*Eur Heart J (2010) doi: 10.1093/eurheartj/ehq386. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status*)