

Baru-baru ini ada sebuah studi meta-analisis, yang didasarkan pada semua studi epidemiologi yang berisi perkiraan risiko relatif kolesterol non-HDL (non-HDL-C) dan ApoB baik fatal atau nonfatal dari kejadian iskemik kardiovaskular. Dianalisis 12 laporan independen, meliputi 233.455 subjek dan 22.950 kejadian. Semua estimasi risiko yang diterbitkan telah dikonversi menjadi standar rasio risiko relatif (RRRs) dan kuantitatif dianalisis dengan meta-analisis menggunakan metode acak. Baik dianalisis secara individu maupun perbandingan *head-to-head*, ApoB adalah penanda paling potensial untuk pencegahan risiko kardiovaskular (RRR, 1,43, 95% CI, 1,35-1,51), kolesterol LDL yang paling rendah (RRR, 1,25, 95% CI, 1,18-1,33), dan kolesterol non-HDL menengah (RRR, 1,34, 95% CI, 1,24-1,44). Perbandingan keseluruhan dari

dalam-studi menunjukkan bahwa perbedaan ApoB RRR adalah 5,7% > non-HDL-C ($p <0,001$) dan 12,0% > LDL-C ($P <0,0001$) dan bahwa non-HDL-C 5,0% RRR > LDL-C ($P = 0,017$). Selama periode 10-tahun, strategi kolesterol non-HDL-C akan mencegah 300.000 kejadian lebih banyak daripada strategi kolesterol LDL-C, sedangkan strategi ApoB akan mencegah 500.000 kejadian lebih banyak daripada strategi kolesterol non-HDL-C.⁵

Superioritas kadar ApoB terhadap kadar kolesterol LDL pada pencegahan PKV telah terbukti. Hasil penelitian lain menunjukkan bahwa kadar ApoB juga lebih superior dalam memprediksi pengapuran dinding arteri koroner (*coronary artery calcification/CAC*) pada pasien diabetes tipe 2. Dua studi berbasis komunitas dengan subjek kulit putih

yaitu: *Penn Diabetes Heart Study* (N = 611 subyek diabetes tipe 2, laki-laki 71,4%) dan *Study of Inherited Risk of Coronary Atherosclerosis* (N = 803 subyek nondiabetes, 52,8% laki-laki) menghasilkan kesimpulan bahwa dalam analisis gabungan dari subjek diabetes dan nondiabetes, kadar ApoB memberikan nilai dalam memprediksi skor CAC melampaui kadar kolesterol LDL, kadar kolesterol total, rasio kolesterol total / kolesterol HDL dan rasio trigliserida / kolesterol HDL, dan sedikit melampaui kadar kolesterol non-HDL. Kadar ApoB plasma/serum, dan bukan kadar kolesterol LDL, dikaitkan dengan skor CAC pasien diabetes tipe 2 kulit putih. Tingkat kadar ApoB mungkin sangat berguna dalam menilai beban aterosklerosis dan risiko kardiovaskular pada diabetes tipe 2.⁶

Daftar Pustaka:

- Brown WV, Myers GL, Sniderman AD, Stein E. *Should we use ApoB for risk assessment and as a target for treatment.* *J Clin Lipidol* 2010; 4: 144-151.
- Walldius G, Jungner I, Holme I, Aastveit AH, Kolar W, Steiner E. *High apolipoprotein B, low apolipoprotein A-I, and improvement in the prediction of fatal myocardial infarction (AMORIS study): a prospective study.* *Lancet.* 2001; 358: 2026-2033.
- Önupuu S, Negassa A, Yusuf S. *INTER-HEART: A global study of risk factors for acute myocardial infarction.* *Am Heart J* 2001; 141 (5): 711-721.
- Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al. *Targets of Statin Therapy: LDL Cholesterol, Non-HDL Cholesterol, and Apolipoprotein B in Type 2 Diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS).* *Clin Chem* 2009; 55(3):473-480.
- AD, K, JH, HM, MJ, J, et al *A Meta-Analysis of Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Non-High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Apolipoprotein B as Markers of Cardiovascular Risk.* *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes.* 2011; 4: 337-345.
- Martin SS, Qasim AN, Mehta NN, Wolfe M, Terembula K, Schwartz S, et al. *Apolipoprotein B but not LDL Cholesterol Is Associated With Coronary Artery Calcification in Type 2 Diabetic Whites.* *Diabetes* 2009; 58 (8): 1887-1892.

Volume 6/QII/2011

L I P I D U P D A T E

EDITORIAL

ApoB Sebagai Faktor Risiko Penyakit Kardiovaskular

Penyakit kardiovaskular (PKV) merupakan penyebab mortalitas dan morbiditas yang tertinggi di negara-negara maju dan juga di Indonesia. Kelainan dasarnya adalah proses aterosklerosis. Karena proses aterosklerosis berlangsung lambat maka proses tersebut dapat dicegah sebelumnya. Salah satu faktor risiko utama PKV adalah kelainan lipid-lipoprotein.^{1,2} Berbagai pedoman diantaranya *National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III* menggunakan kadar kolesterol total dan kolesterol-LDL sebagai faktor risiko dengan memperhatikan pula kadar kolesterol-HDL dan trigliserida. Selain itu ada pula yang menggunakan rasio kolesterol total

/ kolesterol HDL, *oxidative-LDL*, dan *small-dense-LDL* sebagai indeks risiko kardiovaskular.^{2,3}

Pada dekade terakhir ini banyak penelitian a.l. di Denmark, China, menunjukkan bahwa kadar apoprotein B (ApoB) lebih penting dan merupakan prediktor yang lebih baik daripada kolesterol-LDL sebab ApoB lebih menggambarkan jumlah partikel lipoprotein daripada kandungan kolesterolnya.⁴⁻⁷ Beberapa studi besar, baik penelitian prospektif seperti *Apolipoprotein-related Mortality Risk Study (AMORIS)*, *Quebec Cardiovascular Study*, *Northwick Park Heart Study*, juga studi-studi pencegahan primer dengan obat seperti *AFCAPS/TexCAPS*, *LIPID*, lalu pencegahan sekunder *Leiden Heart Study*, *CARE* and *FATS* semua menunjukkan kelebihan ApoB sebagai

prediktor PKV. Oleh karena itu terdapat usulan agar ApoB menjadi parameter utama untuk penilaian risiko PKV.⁸

Prof. Dr. Marzuki Suryaatmadja, SpPK (K)

Daftar pustaka

- Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, et al. *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: the Framingham Study.* *JAMA.* 1986;256:2835-2838.
- Assmann G, ed. *Lipid Metabolism Disorders and Coronary Heart Disease.* Munich: MMV Medizin Verlag, 1993.
- Third Report of the NCEP Expert Panel, NIH Publication No 01-6370, 2001; Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
- Benn M, Nordestgaard BG, Jensen GB, Tybjærg-Hansen A. *Improving prediction of ischemic cardiovascular disease in the general population using apolipoprotein B: The Copenhagen City Heart Study.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:661-670.
- Chien, K. L. et al. *Apolipoprotein B and non-high density lipoprotein cholesterol and the risk of coronary heart disease in Chinese.* *J Lipid Res* 2007; 48: 2499-2505.
- Sniderman AD, Williams K, McQueen MJ, Furberg CD. *When is equal not equal?* *J Clin Lipidol* 2010; 4: 83-88.
- McQueen MJ, Hawken S, Wang XY, Ounpuu S, Sniderman AD, Probstfield J, et al. *Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study.* *Lancet*, 2008; 372: 224-233.
- Roy A, Prabhakaran D, and Sniderman AD. *Cost-effective biomarker for coronary artery disease: time to move on.* *Current Science* 2009; 97 (3): 392-396

Haruskah kita memantau ApoB sebagai faktor risiko dan menjadikannya sebagai target terapi (baru)?

Selama beberapa tahun terakhir, telah dipertanyakan apakah penggunaan pemeriksaan kadar kolesterol (termasuk juga kolesterol lipoprotein seperti kolesterol LDL (LDL-C) dan kolesterol HDL (HDL-C) merupakan cara terbaik untuk menilai risiko penyakit kardiovaskular (PKV) yang terkait dengan gangguan kadar lipid-lipoprotein. Isu terbaru adalah tentang

kandungan protein pada lipoprotein bukan hanya lipid pada lipoprotein. Muncul pertanyaan berikut:

“apakah sebaiknya menggunakan komponen lipoprotein yang sesuai untuk menilai risiko secara optimal?”

Pemeriksaan kandungan protein ini telah tersedia sekarang dengan teknik ketepatan yang lebih baik daripada pemeriksaan generasi pertama.

Pada kesempatan kali ini akan dibahas status penggunaan komponen protein, yaitu apolipoprotein B (ApoB), sebagai pengukuran faktor risiko PKV, dibandingkan dengan kolesterol LDL dan lipoprotein lain. Pertanyaannya adalah:

“apakah manfaat dari pengukuran kadar ApoB yang mungkin bertentangan dengan kadar

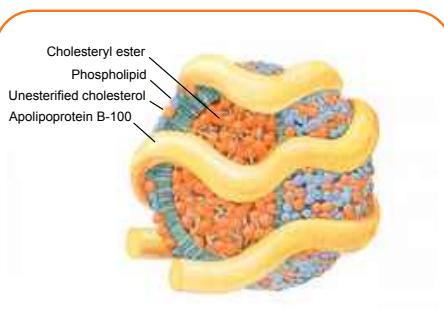
kolesterol LDL dalam menilai suatu faktor risiko?" (gambar 1)

Pertama-tama penting untuk memahami bahwa semua lipoprotein yang mengandung ApoB berpotensi atau bersifat aterogenik. Telah dipahami bahwa VLDL kecil dan LDL yang kecil padat lebih bersifat aterogenik dibandingkan dengan yang normal, namun secara keseluruhan semuanya bersifat aterogenik. Diskusi dokter dan pasien mirip dengan diskusi pada bidang penegakan hukum yang memperdebatkan mana yang lebih mematikan apakah sebuah senjata semi-otomatis atau pistol, kenyataannya adalah keduanya mematikan dan bahkan diskusi melupakan hal yang utama yaitu perlucutan senjata! Jadi dalam hal kepada pasien, semua lipoprotein yang mengandung ApoB harus diimbangi berpotensi aterogenik. Kolesterol LDL telah dipakai secara baik untuk pencegahan penyakit koroner dalam 25-30 tahun terakhir. Partikel-partikel ApoB bervariasi dalam hal jumlah isi lipid (kolesterol ester dan trigliserida). Isi lipid dari partikel lipoprotein akan bervariasi tergantung pada tahap modulasi lipoprotein itu. Tetapi pada dasarnya ada satu molekul ApoB di setiap partikel, sehingga mengukur ApoB memberikan pengukuran yang lebih baik dari keseluruhan beban aterogenik yang dihadapi oleh sistem vaskular.¹ (gambar 2)

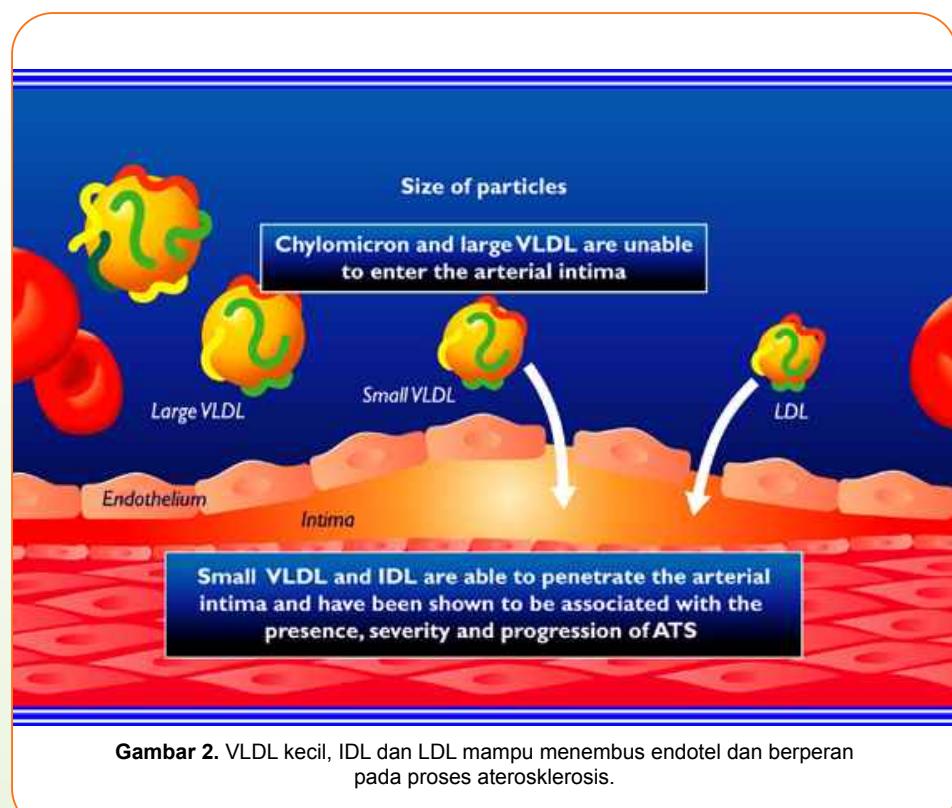
Dari hasil studi epidemiologi dan uji klinis yang luas telah terbukti secara meyakinkan bahwa ApoB "lebih dipercaya" (*trustworthy*) dibandingkan dengan kolesterol LDL.^{2,3,4} Penting untuk ditekankan bahwa pengukuran kadar kolesterol LDL bukan merupakan pengukuran partikel LDL. Kolesterol LDL hanya merupakan massa kolesterol yang dibawa dalam partikel LDL, dan telah ada bukti nyata yang tidak

terbantahkan bahwa ada ketidaksesuaian yang penting antara massa kolesterol dan jumlah partikel lipoprotein. Secara umum namun tidak terbatas pada pasien dengan kadar trigliserida yang tinggi, kandungan kolesterol dapat saja berkurang/menipis pada partikel LDL. Pada pasien-pasien seperti ini, kadar kolesterol LDL tidak sepenuhnya memberikan informasi faktor risiko dari partikel LDL. Sembilan puluh persen (90%) dari ApoB terdapat pada partikel LDL, sebagian lagi ada pada partikel VLDL dan partikel lainnya seperti IDL dan Lp(a). Kadar ApoB memberikan informasi lebih baik daripada kadar kolesterol LDL, karena kadar kolesterol LDL sering tidak baik atau tidak dapat mengukur jumlah partikel LDL. Beberapa studi populasi komunitas dan cohort telah menyatakan bahwa kandungan kolesterol pada setiap partikel mungkin berbeda dua atau tiga kali lipat tiap partikelnya. Jika jumlah partikel adalah faktor aterogenik, kadar kolesterol pada beberapa orang bisa sangat menyesatkan untuk dipakai

sebagai dasar terapi. Semua partikel LDL bersifat aterogenik; beberapa mungkin sedikit lebih aterogenik daripada yang lain, tapi hal itu merupakan perbedaan yang tanpa makna. Partikel masuk ke dalam dan menempel di dinding arteri. Banyak komponen partikel teroksidasi dan memprovokasi inflamasi yang lebih mendalam secara terus menerus. Reaksi itu kemudian mengakibatkan sebuah lesi kompleks yang akhirnya berujung pada infark miokard. Dengan kata lain, partikel lipoprotein-lah yang merupakan zat berbahaya yang memulai atherosclerosis dalam dinding pembuluh darah.¹ (gambar 2)

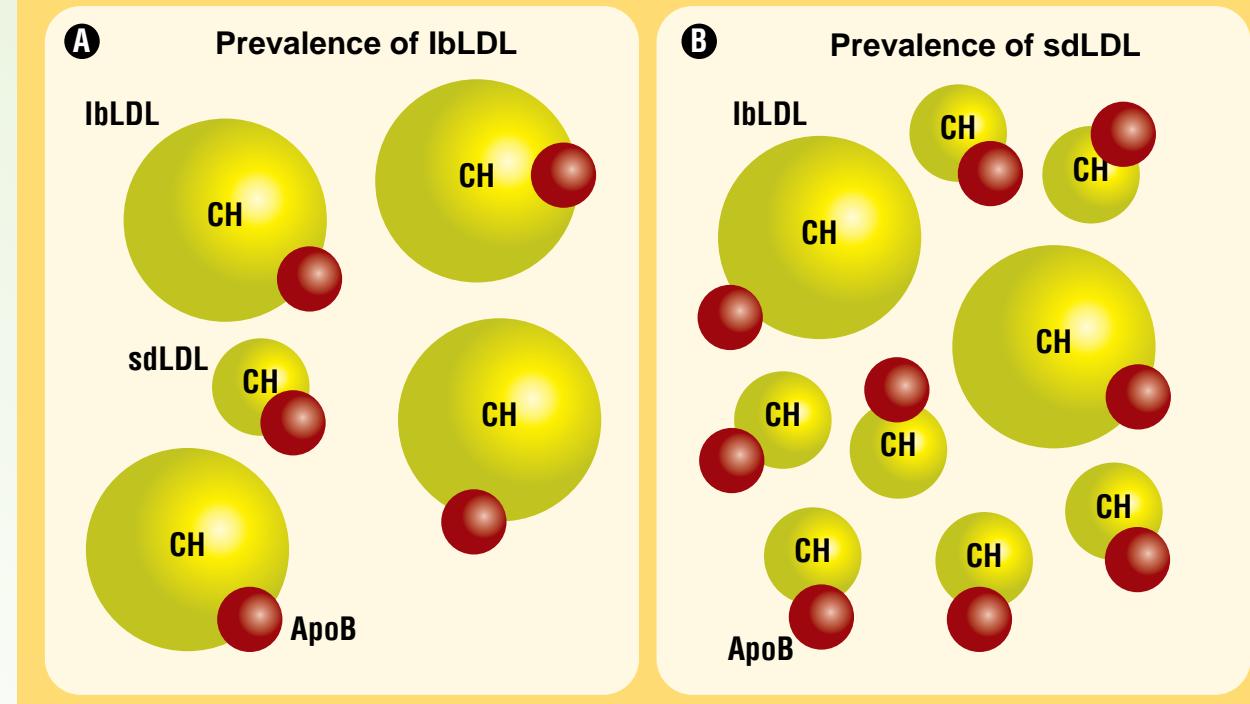


Gambar 1. Molekul LDL dengan ApoB-100



Gambar 2. VLDL kecil, IDL dan LDL mampu menembus endotel dan berperan pada proses atherosclerosis.

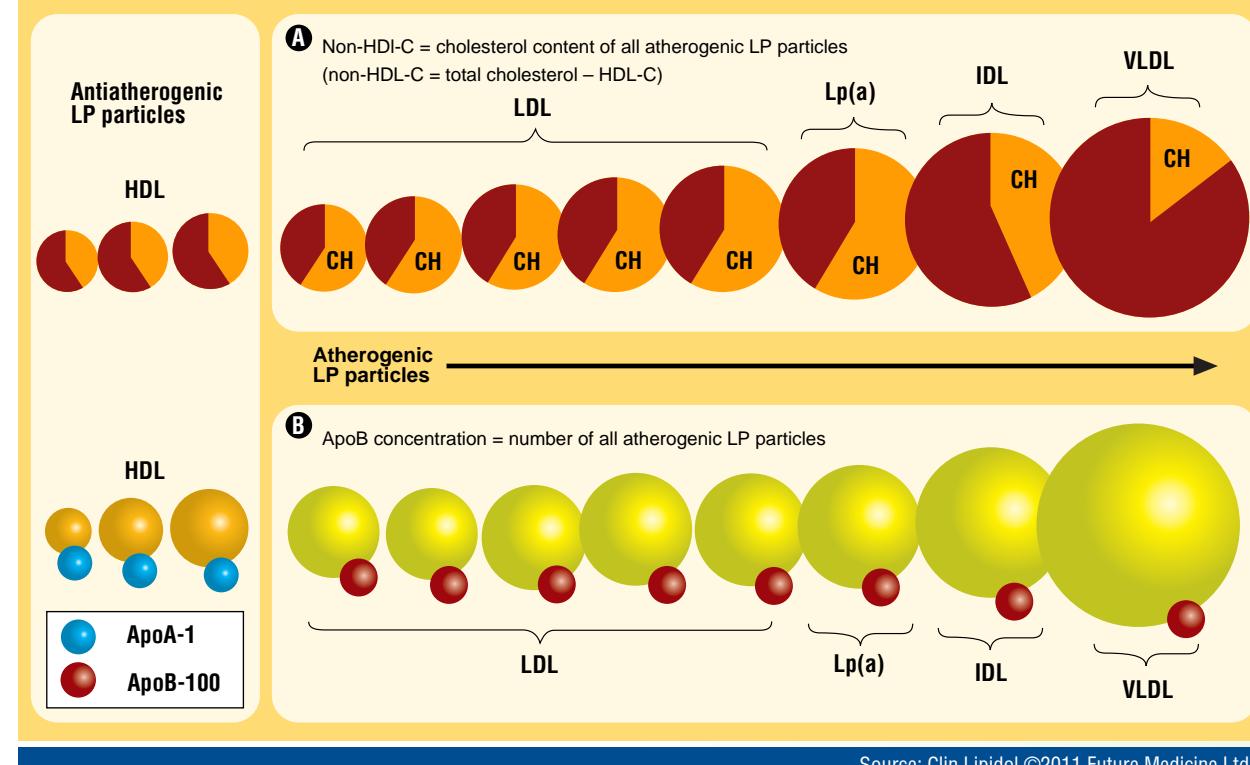
Medscape



Source: Clin Lipidol ©2011 Future Medicine Ltd

Gambar 3. Kadar Kolesterol-LDL memperkirakan kerendahan jumlah partikel LDL pada subjek dengan prevalensi LDL padat kecil yang rendah kolesterol. Kadar kolesterol-LDL sama pada kedua keadaan A dan B. Namun karena semua partikel LDL mengandung hanya 1 molekul ApoB maka kadar ApoB lebih tinggi pada kasus prevalensi LDL padat kecil yang rendah kolesterol (B) daripada kasus prevalensi LDL besar ringan yang kaya kolesterol (A). CH: kandungan kolesterol partikel LDL; IbLDL: large buoyant LDL = LDL ringan besar; sdLDL: small dense LDL = LDL padat kecil.

Medscape



Source: Clin Lipidol ©2011 Future Medicine Ltd

Gambar 4. Pandangan skematis partikel lipoprotein aterogenik. (A) Non-HDL-C adalah kandungan kolesterol semua partikel LP aterogenik (LDL + IDL + VLDL + Lp[a]). (B) Semua partikel lipoprotein aterogenik mengandung hanya 1 molekul ApoB. Jadi, kadar ApoB mewakili jumlah semua partikel lipoprotein aterogenik (LDL + IDL + VLDL + Lp[a]). CH: kandungan kolesterol partikel LP; LP: lipoprotein.