

Korelasi Peningkatan Kadar Trigliserida Terhadap Pembentukan *Small Dense LDL* Pada Pasien Diabetes Melitus Tipe 2

^{1,2}Musyarrifah, ³Christiana Lethe, ⁴Joko Widodo

¹Teknologi Laboratorium Kesehatan, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Al-Azhar, Mataram

³Bagian Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin, Makassar

⁴Laboratorium Klinik Prodia Wilayah VII, Makassar

e-mail: musyarrifah.efa@gmail.com

ABSTRACT

Type 2 diabetes increases of triglyceride level due to change of Low Density Lipoprotein (LDL) concentrations, with regard to both numbers and sizes of LDL particles. Small, dense LDL particles are more atherogenic than larger, buoyant LDL and that Apo B is more accurate measure than LDL with regard to predicting cardiovascular disease in patient with type 2 diabetes. This study to determine the correlation between elevated of triglyceride concentration to small dense LDL production in patient with type 2 diabetes. This study was cross sectional design. The subject in this study was type 2 diabetes patient with age more than 30 years old (n=33). Triglyceride was analyzed by enzymatic-colorimetric method. Small dense LDL production was calculated by ratio of LDL/Apo B <1.2. Data analysis was performed with Spearman test with significance level of 0.05. The result showed that elevated of triglyceride concentration with small dense LDL formation (ratio of LDL/Apo B <1.2) found on 11 (33.4%) patient, while patient with the elevated of triglyceride concentration and non formation of small dense LDL (ratio of LDL/Apo B ≥1,2) found on 9 (23.3%) patient. There was significantly correlation (p=0.027, r= -0.385) between the elevated of triglyceride concentration to the small dense LDL production. In conclusion, the elevated of triglyceride concentration lead to formation of small dense LDL in type 2 diabetes patient. Furthermore, LDL/Apo B ratio could be used as standard parameter to predict cardiovascular disease.

Keyword: *Type 2 diabetes, triglyceride, Apolipoprotein B, small dense LDL.*

PENDAHULUAN

Meningkatnya prevalensi diabetes melitus (DM) di beberapa Negara berkembang seperti Indonesia banyak dikaitkan dengan meningkatnya taraf kehidupan masyarakat serta perubahan pola hidufterutama di kota-kota besar (Hariawan KN., 2008). Menurut *World Health Organization* (WHO), penderita diabetes mellitus tipe 2 adalah yang terbanyak di antara jumlah penderita diabetes mellitus tipe yang lainnya. Kalangan professional menyatakan bahwa di Indonesia penderita diabetes melitustipe 2 mencapai 85-90% dari total penderita diabetes (Dirjen P3L, DEPKES., 2008). Angka kesakitan, kecacatan dan kematian yang tinggi di antara pasien diabetes disebabkan oleh

penyakit kardiovaskular. Komplikasi makrovaskular antara lain penyakit arteri koroner, stroke dan penyakit pembuluh darah perifer, merupakan penyebab kematian utama pada pasien diabetes. Angka kejadian penyakit kardiovaskular pada pasien diabetes 4 kali lebih sering dibandingkan individu non diabetes (Shahab, A., 2010).

Diabetes melitus tipe 2 (DM Tipe 2) merupakan suatu penyakit metabolik yang disebabkan oleh tidak adekuatnya sekresi insulin (defisiensi insulin) dan kurang sensitifnya jaringan tubuh terhadap insulin (resistensi insulin) (Manaf, A., 2009). Resistensi insulin dapat menyebabkan berbagai kondisi seperti hiperinsulinemia, hipertrigliseridemia, *High Density*

Lipoprotein (HDL) yang rendah dan *small dense* LDL yang tinggi (Radi, 2007).

World Health Organization (WHO) menyatakan bahwa lebih dari 40% penderita DM tipe 2 mengalami hiper kolesterolemia dan kemudian 23% mengalami hiper trigliseridemia dan atau kadar HDL yang rendah (WHO, 2006). Berdasarkan penelitian terbaru menunjukkan bahwa pada individu dengan kadar trigliserida (TG) yang tinggi (>130mg/dL) dapat menyebabkan perubahan konsentrasi *Low Density Lipoprotein* (LDL), dalam hal jumlah dan ukuran partikel LDL. Kadar LDL pada individu diabetes tidak banyak berbeda dengan yang ditemukan pada individu non diabetes, namun lebih didominasi oleh bentuk yang lebih kecil dan padat (*small dense* LDL) (Kim dkk., 2005, Beckman dkk., 2002).

Menurut Sniderman *et al.* bahwa di dalam plasma, partikel *small dense* LDL (diameter <23,3 nm) lebih banyak jumlahnya sehingga lebih meningkatkan risiko aterogenik dibandingkan dengan *large buoyant* LDL (diameter >25,5 nm) (Sniderman dkk., 2001). Meningkatnya sifat aterogenisitas ini disebabkan karena adanya pengaruh proses glikosilasi, oksidasi dan tingginya kandungan trigliserida di dalam lipoprotein. Pada tiap lipoprotein terdapat satu atau lebih apolipoprotein yang diketahui dapat menentukan stabilitas struktur dan metabolik langsung dari lipoprotein. Apolipoprotein B (Apo B) telah diidentifikasi lebih dari 90% berasal dari partikel LDL dan ini cocok digunakan untuk pengukuran jumlah total partikel aterogenik (Beckman dkk., 2002). Sehingga peningkatan jumlah Apo B dapat dijadikan parameter untuk menentukan terbentuknya *small dense* LDL (Sniderman dkk., 2002).

METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan rancangan potong lintang. Subjek penelitian adalah pasien DM Tipe 2 yang berusia > 30 tahun sebanyak 33 orang dan dilakukan pemeriksaan lipid di RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo, Makassar. Penelitian dilakukan di dua lokasi yaitu RSUP. Dr. Wahidin Sudirohusodo dan Laboratorium Klinik Prodia Makassar pada bulan Mei hingga Juni 2011 dan telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran, Universitas Hasanuddin.

Sampel penelitian berupa serum yang diambil dari darah vena cubiti untuk pemeriksaan kadar glukosa darah puasa (GDP), kadar TG, kadar LDL dan Apo B. Setelah pengambilan darah, tabung darah dibiarkan selama 10-30 menit sebelum disentrifus dengan kecepatan 3000 rpm selama 10 menit. Kadar TG dan LDL diukur dari serum dengan metode kolorimetri enzimatis menggunakan alat ABX Pentra 400 dan kadar Apo B diperiksa menggunakan Cobas c501. Sampel serum sebanyak 500 µl dimasukkan dalam tempat sampel kemudian diletakkan pada rak sampel sesuai dengan nomor pemeriksaan. Reagen dimasukkan dalam tempat reagen dan diletakkan pada rak sesuai dengan program pemeriksaan. Data identitas pasien dan jenis pemeriksaan dimasukkan melalui *keyboard*. Setelah itu alat akan melakukan pemeriksaan secara otomatis sesuai program yang dijalankan. Hasil pemeriksaan yang diperoleh dalam bentuk print out. Pembentukan *small dense* LDL diketahui dari perhitungan rasio antara konsentrasi LDL dan Apo B <1,2.

Kadar TG dan pembentukan *small dense* LDL dianalisis menggunakan uji korelasi *Spearman* dengan tingkat

signifikansi 0,05. Data disajikan sebagai rerata \pm SD.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Deskripsi umum penelitian (tabel 1) menunjukkan bahwa laki-laki memiliki nilai lebih tinggi pada kadar trigliserida, Apo B dengan rentang umur rata-rata 57 tahun, sedangkan perempuan memiliki nilai lebih tinggi pada kadar LDL dan rasioLDL/Apo B dengan rentang umur 53 tahun.

Tabel 1. Deskripsi Umum Sampel Penelitian

Jenis Kelamin	Rasio LDL/Apo B		Total (%)
	<1,2	\geq 1,2	
Laki-laki	9 (27,3%)	6(18,2%)	15 (45,5)
Perempuan	9 (27,3%)	9 (27,3%)	18 (54,5)

Jenis kelamin dan umur merupakan faktor yang tidak dapat dimodifikasi dan dapat mempengaruhi hasil pemeriksaan. Jenis kelamin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi partikel *small dense* LDL. Nikkila dkk. menyatakan bahwa partikel LDL yang lebih besar dan lebih tidak aterogenik diamati terdapat pada perempuan dan diduga hal ini diakibatkan aktivitas hormonhepatik lipase yang lebih rendah karena pengaruh hormone seks perempuan (Kim dkk., 2005). Namun, hasil penelitian (tabel2) menunjukkan bahwa jumlah antara laki-laki dan perempuan terhadap rasio LDL/Apo B sebanding yaitu 9 orang (27,3%) yang menunjukkan insidensi antara laki-laki dan perempuan tidak terdapat perbedaan yang signifikan.

Nilai rata-rata TG yang didapatkan pada laki-laki adalah 311,73 mg/dL (SD=164,30) dan perempuan 270,56 mg/dL (SD=178,62) yang menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan, terutama pada pasien yang mengalami peningkatan kadar

TG sebanyak 11 orang (33,3 %) laki-laki lebih tinggi dibandingkan perempuan (tabel 3). Peningkatan kadar TG pada DM tipe 2 disebabkan oleh resistensi insulin yang memicu *hormone sensitive lipase* di jaringan adiposa akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserida di jaringan adiposa semakin meningkat. Keadaan ini akan menghasilkan asam lemak bebas (FFA = NEFA) yang berlebihan (Soegondo S, Suyono S, Adam JMF., 2009).

Tabel 2. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin Terhadap Prediksi Adanya *Small Dense* LDL

Parameter	Laki-Laki (n=15)	Perempuan (n=18)
Umur	57,40 \pm 9,95	53,89 \pm 10,62
Glukosa	175,80 \pm 80,91	169,78 \pm 57,05
Trigliserida	311,73 \pm 164,30	270,56 \pm 178,62
Apolipoprotein B	129,73 \pm 22,94	123,44 \pm 18,18
LDL	142,07 \pm 22,01	153,67 \pm 50,17
Rasio LDL /Apo B	1,11 \pm 0,14	1,15 \pm 0,12

Tabel 3. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Jenis Kelamin Terhadap Kadar Trigliserida

Jenis Kelamin	Normal TG	Hiper TG	Total
Laki-laki	4 (12,1)	11 (33,3)	15 (45,5)
Perempuan	9 (27,3)	9 (27,3)	18 (54,5)

Pada DM tipe 2, risiko aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler meningkat tajam pada umur 45 tahun atau lebih dan pada umur 55 tahun dapat meningkat 2 kali lipat (Grundy, 2002). Alasan utama terjadinya peningkatan risiko adalah karena umur mencerminkan progresivitas akumulasi aterosklerosis koroner terhadap lamanya paparan terhadap faktor-faktor

aterogenik. Hal ini sebanding dengan hasil penelitian (tabel 4) bahwa pada kelompok usia 41-50 tahun dan ≥ 61 tahun sebanyak 7 orang (21,2%) yang mengalami peningkatan kadar TG, sedangkan yang memiliki partikel *small dense* LDL $<1,2$ (tabel 5) lebih banyak terjadi pada kelompok usia 41-50 tahun dan 51-60 tahun yaitu 7 orang dengan prevalensi 21,2%. Dengan demikian meningkatnya usia berbanding lurus dengan faktor risiko yang ditimbulkan.

Tabel 4. Karakteristik Subyek Penelitian berdasarkan Umur Terhadap Kadar Trigliserida.

Umur (Tahun)	Normal TG	Hiper TG	Total
31-40	1 (3,0%)	2 (6,1%)	3 (9,1)
41-50	2 (6,1%)	7 (21,2%)	9 (27,3)
51-60	7 (21,2%)	4 (12,1%)	11 (33,3)
≥ 61	3 (9,1%)	7 (21,2%)	10 (30,3)

Tabel 5. Karakteristik Subyek Penelitian Berdasarkan Umur terhadap Prediksi Adanya *Small Dense LDL*

Umur (Tahun)	Rasio LDL/Apo B		Total
	$<1,2$	$\geq 1,2$	
31-40	2 (6,1%)	1 (3,0%)	3 (9,1%)
51-60	7 (21,2%)	4 (12,1%)	11 (33,3%)
≥ 61	2 (6,1%)	8 (24,2%)	10 (30,3%)
41-50	7 (21,2%)	2 (6,1%)	9 (27,3%)

Jumlah pasien yang mengalami peningkatan kadar TG dengan partikel *small dense* LDL $<1,2$ sebanyak 11 orang dengan prevalensi 33,3% dari total pasien 18 orang (54,5%) (tabel 6). Hasil penelitian menunjukkan korelasi yang cukup signifikan antara TG dengan *small dense* LDL ($p=0,027$, $r= -0,385$) dan berkorelasi negatif, yang menunjukkan bahwa peningkatan kadar TG dapat memicu terbentuknya *small dense* LDL yang ditandai dengan rasio LDL/Apo B $<1,2$. Hal

ini sesuai dengan penelitian Sniderman dkk. Bahwa kadar TG ≤ 130 mg/dL, partikel *small dense* LDL belum terlihat. Namun, pada kadar TG 130 mg/dL atau lebih, dan khususnya kadar 176 mg/dL partikel *small dense* LDL terbentuk (Sniderman, dkk., 2001).

Tabel 6. Karakteristik Hasil Pemeriksaan Antara Kadar Trigliserida Dan Rasio LDL/Apo B.

TG	Rasio LDL/Apo B		Total
	$<1,2$	$\geq 1,2$	
Normal	7 (21,2%)	6 (18,2%)	13 (39,4%)
Tidak normal (Tinggi)	11 (33,3%)	9 (27,3%)	20 (60,6%)
Total	18 (54,5%)	15 (45,5%)	33 (100%)

Penelitian terbaru yang dilakukan oleh Grundy SM menunjukkan bahwa konsentrasi LDL bervariasi pada individu dengan trigliserida yang tinggi sehingga penentuan LDL tidak tepat sebagai penentu lipoprotein total. Apolipoprotein diketahui menentukan stabilitas struktural dan arah metabolik lipoprotein. Apolipoprotein B telah diidentifikasi terdapat pada VLDL, IDL dan LDL sehingga dapat digunakan untuk menentukan jumlah total partikel aterogenik (Grundy, 2002). Sniderman dkk. menduga bahwa partikel *small dense* LDL lebih aterogenik dari *large buoyant* LDL dan Apo B merupakan penentuan yang lebih akurat dibandingkan LDL dalam memprediksi perkembangan penyakit kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 (Kim dkk., 2005).

Salah satu alasan Apo B lebih unggul dibanding LDL dalam menentukan risiko kardiovaskuler pada pasien yang menerima terapi statin karena kadar Apo B tidak berubah atau menurun dibandingkan dengan

kadar LDL yang mengalami perubahan pada komposisi LDL dan terjadi peningkatan pada jumlah partikelnya. Sehingga banyak pasien yang mendapatkan terapi statin memiliki kadar LDL yang normal namun tetap memiliki jumlah partikel LDL yang tinggi (Charles dan Terry, 2010).

Dari hasil penelitian diperoleh bahwa terdapat korelasi yang sangat kuat antara Apo B dengan LDL ($r=0,598$), dengan trigliserida ($r=0,664$) dan korelasi yang cukup signifikan dengan *small dense* LDL ($r= - 0,474$). Hasil ini sesuai dengan penelitian sebelumnya oleh Sniderman dkk., yang menunjukkan bahwa Apo B merupakan prediktor kuat dalam menentukan jumlah total partikel aterogenik. Berdasarkan bukti yang ada, pengukuran Apo B merupakan komponen pengukuran standar yang digunakan memprediksi faktor risiko penyakit kardiovaskular, selain itu pengukuran Apo B dapat dilakukan tanpa sampel puasa, relatif murah dan standar pengukuran yang diakui oleh WHO (Charles dan Terry, 2010).

SIMPULAN

Peningkatan kadar trigliserida menyebabkan pembentukan *small dense* LDL pada pasien DM Tipe 2 dan Apo B dapat dijadikan sebagai parameter pemeriksaan standar untuk memprediksi factor risikopenyakit kardiovaskuler pada pasien DM Tipe 2.

SARAN

Dapat dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pemeriksaan *small dense* LDL direk serta melihat pengaruh kadar Apo B terhadap fraksi lipid secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Beckman JA, Mark AC, Peter L. Diabetes and Atherosclerosis: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *JAMA*. 2002 May 15; 287 (19).pp 2570-75.
- Charles RH, Terry AJ. Using Apolipoprotein B to Manage Dyslipidemic Patients: Time for a Change?. *Mayo Clin Proc*. 2010 May; 85 (5). pp. 440-5
- Direktorat Jendral Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan (Dirjen P3L). *Petunjuk Teknis Pengukuran Faktor Risiko Diabees Melitus*. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 2008. hal. 1-23
- Grundy SM. Approach to Lipoprotein Management in 2001 National Cholesterol Guidelines. *Am J Cardiol*. 2002;90(Suppl). pp.11i-21i
- Hariawan KN, Ketut S. Hubungan kendali glikemik dengan *asymmetric dimethylarginine* Penderita diabetes melitus tipe 2 lanjut usia. *J Peny Dalam*. [serial on internet]. 2008 Sept 3; [dikutip 20 Januari 2011]; Vol.9 no.3 [12 screen]. Available as in PDF file.
- Kim BJ, Hwang ST, Sung KC, et al. Comparison of the Relationship between Serum Apolipoprotein B and Serum Lipid Distributions. *Clin Chem*. 2005. 51 (12). pp. 2257-63
- Manaf, A. *Insulin : Mekanisme Sekresi dan Aspek Metabolisme*. Di dalam: Aru W Sudoyo, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Ed V. FKUI. Jakarta. 2009. hal. 706
- Radi, B. Diabetes Melitus sebagai Faktor Risiko Utama Penyakit Jantung. National Kardiovaskuler Center Harapan Kita. 2007. hal.1-2

- Shahab, A. Penatalaksanaan Dislipidemia Pada Pasien DM Tipe 2. [serial on the internet]. 2010 [dikutip 16 Februari 2011]. Available from: <http://dokter-alwi.com/dislipidemia.html>
- Sniderman AD, Scantlebury T, Cianflone K. Hypertriglyceridemic Hyper apo B : The Unappreciated Atherogenic Dyslipoproteinemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 2001. 135. pp. 447-59
- Sniderman AD, Benoit L, et al. Hypertriglyceridemic Hyper apo B in Type 2 Diabetes. *Diabetes care.* 2002 March.25 (3). pp. 579-82
- Soegondo S, Suyono S, Adam JMF. *Sindrom Metabolik, Diabetes Melitus di Indonesia, Obesitas, Dislipidemia.* Di dalam: Aru W. Sudoyo, editor. Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam. Jilid III. Ed V. FKUI. Jakarta. 2009. hal. 706
- WHO. Therapeutic Education of Patients with Coronary Heart Disease. WHO Regional Office For Europe. 2006
- WHO. Guidelines for the Management of Dyslipidaemia in Patients with Diabetes Mellitus. WHO Regional Office For Eastern of Mediterranean. 2006.