

MENINGKATKAN KOLESTEROL HDL

Paradigma baru dalam pencegahan penyakit kardiovaskular

Starry H. Rampengan

Bagian Ilmu Penyakit Jantung dan Pembuluh Darah Fakultas Kedokteran
Universitas Sam Ratulangi Manado
Email: starry8888@yahoo.com

Abstract: Studies of statin have proven that lower LDL-cholesterol levels will reduce morbidity and mortality of coronary heart diseases with succesfull rate only about 20-30%; therefore, it needs another attempt to decrease these morbidity and mortality rate. The other important risk factor is HDL-cholesterol which protects against atherosclerotic events. Several studies have shown that there is a close relationship between low levels of HDL-cholesterol and the increased incidence of cardiovascular diseases. The inverse relationship between HDL cholesterol and cardiovascular disease prevention applies to both males and females, as well as morbidity and mortality. The increase of HDL-cholesterol levels about 1 mg/dl can reduce the risk of coronary heart disease 2% in males and 3% in females. It needs to know the goal of patient treatment to achieve the higher HDL-cholesterol level. There are 4 groups of patients with low level of HDL-cholesterol, as follows: type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome/central obesity, elderly, and post-myocardial infarction. The management of patients with low level of HDL-cholesterol consists of non-pharmacological therapy such as diet, exercise, stop smoking, and alcohol restriction as well as pharmacological therapy by using drugs to increase the HDL-cholesterol levels such as fibrates and nicotinic acid. These drugs can be combined with others such as the statins.

Keywords: HDL-Cholesterol, cardiovascular disease, management

Abstrak: Penelitian golongan statin membuktikan bahwa penurunan kadar kolesterol-LDL akan menurunkan angka kesakitan dan kematian akibat penyakit jantung koroner dengan angka keberhasilan hanya sebesar 20-30%, sehingga harus ada upaya lain dalam menurunkan angka kesakitan maupun kematian penyakit kardiovaskuler. Komponen lain yang penting yaitu kolesterol-HDL yang bersifat protektif terhadap kejadian aterosklerosis. Beberapa penelitian membuktikan bahwa terdapat hubungan erat antara rendahnya kadar kolesterol-HDL dengan meningkatnya kejadian penyakit kardiovaskular. Hubungan terbalik antara kolesterol-HDL tinggi dan pencegahan penyakit kardiovaskular berlaku baik bagi pria maupun wanita, serta morbiditas maupun mortalitas. Setiap kenaikan kadar kolesterol-HDL plasma sebesar 1 mg/dl dapat mengurangi risiko penyakit jantung koroner sebesar 2% pada pria dan 3% pada wanita. Untuk meningkatkan kadar kolesterol-HDL, perlu diketahui target pasien yang menjadi sasaran pengobatan. Terdapat 4 kelompok pasien yang memiliki kadar kolesterol-HDL rendah, yaitu: pasien dengan diabetes melitus tipe 2, sindroma metabolik/obesitas sentral, usia lanjut, dan pasca infark miokard. Penatalaksanaan pasien dengan kadar kolesterol-HDL rendah terdiri dari terapi non-farmakologis antara lain: diet, olahraga, berhenti merokok, dan restriksi konsumsi alkohol) serta penggunaan obat untuk meningkatkan kadar kolesterol-HDL, diantaranya ialah golongan fibrat dan asam nikotinic. Obat-obat ini dapat dikombinasikan dengan obat lain seperti golongan statin.

Kata kunci: kolesterol-HDL, penyakit kardiovaskular, penatalaksanaan

Hasil penelitian dengan obat golongan statin telah membuktikan bahwa menurunkan kadar kolesterol-LDL akan menurunkan angka kesakitan dan kematian penyakit jantung koroner (PJK). Walaupun demikian, manfaat yang dicapai hanya berkisar 20-30%; dengan kata lain kejadian penyakit kardiovaskuler masih tetap terjadi. Oleh karena itu penanggulangan terhadap faktor risiko lainnya perlu diperhatikan; salah satunya ialah rendahnya kadar kolesterol-HDL.¹

Penelitian Framingham Heart Study telah membuktikan bahwa terdapat hubungan erat antara rendahnya kadar kolesterol-HDL dan meningkatnya kejadian PJK, baik pada pria maupun wanita.¹ Hasil yang sama telah diperlihatkan oleh penelitian *Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM)*² dimana kadar kolesterol-HDL yang tinggi mempunyai efek pencegahan PJK. Dari hasil-hasil ini dan penelitian prospektif lainnya dapat disimpulkan bahwa kolesterol-HDL merupakan suatu faktor risiko independen yang membutuhkan penanganan tersendiri.¹⁻²

Hubungan terbalik antara kolesterol-HDL tinggi dan pencegahan penyakit kardiovaskuler berlaku baik bagi pria maupun wanita, juga terhadap morbiditas maupun mortalitas. Hasil meta-analisis dari 4 penelitian besar yaitu: 1) *the Framingham Heart Study (FHS)*; 2) *the Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study (LRCF)*; 3) *the Lipid Research Clinics Coronary Prevention Trial (LRCPPT)*; dan 4) *the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* menyimpulkan bahwa setiap kenaikan kadar kolesterol-HDL plasma sebesar 1 mg/dl dapat mengurangi risiko PJK sebesar 2% pada pria dan 3% pada wanita.¹ Pada artikel ini akan dibahas mengenai metabolisme lipoprotein, peran kolesterol-HDL, dan keadaan dimana terjadi rendahnya kolesterol-HDL.

METABOLISME LIPOPROTEIN

Metabolisme lipoprotein dapat dibagi atas 3 jalur utama, yaitu: metabolisme

eksogen, metabolisme endogen, dan *reverse cholesterol transport*. Kedua jalur pertama berhubungan dengan metabolisme kolesterol-LDL dan trigliserid, sedang jalur *reverse cholesterol transport* khusus mengenai metabolisme kolesterol-HDL.^{1,3}

Jalur metabolisme eksogen

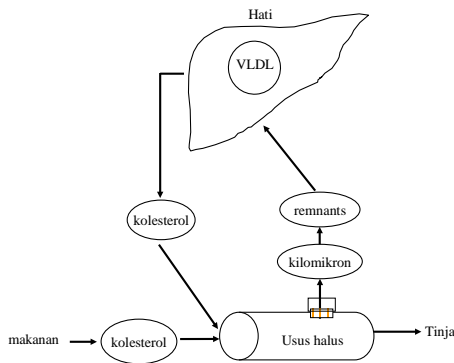
Makanan berlemak terdiri atas trigliserid dan kolesterol. Selain kolesterol berasal dari makanan, dalam usus juga terdapat kolesterol dari hati yang diekskresi bersama empedu ke usus halus. Baik lemak di usus halus yang berasal dari makanan maupun yang berasal dari hati disebut lemak eksogen. Trigliserid dan kolesterol dalam usus halus akan diserap ke dalam enterosit mukosa usus halus. Trigliserid diserap sebagai asam lemak bebas (*free fatty acid*, FFA = *non-esterified fatty acid*, NEFA) sedang kolesterol sebagai kolesterol. Di dalam usus halus asam lemak bebas akan dirubah lagi menjadi trigliserid, sedangkan kolesterol akan mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester dan keduanya bersama dengan fosfolipid dan apolipoprotein akan membentuk lipoprotein yang dikenal dengan kilomikron.^{1,3}

Kilomikron ini masuk ke saluran limfe dan akhirnya melalui duktus torasikus masuk ke dalam aliran darah. Trigliserid dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase yang berasal dari endotel menjadi FFA. FFA dapat disimpan sebagai trigliserid kembali di jaringan lemak, tetapi bila terdapat dalam jumlah yang banyak sebagian diambil oleh hati menjadi bahan pembentuk trigliserid hati. Kilomikron yang sudah kehilangan sebagian besar trigliserid akan menjadi kilomikron remnan yang mengandung kolesterol ester dan akan dibawa ke hati (Gambar 1).^{1,3}

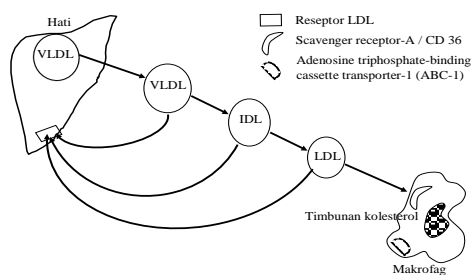
Jalur metabolisme endogen^{3,4}

Trigliserid dan kolesterol disintesis di hati dan disekresi ke dalam sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Apolipoprotein yang terkandung dalam VLDL ialah apolipoprotein B100. Dalam sirkulasi,

trigliserid di VLDL mengalami hidrolisis oleh enzim lipoprotein lipase (LPL), dan VLDL berubah menjadi IDL yang juga akan mengalami hidrolisis dan berubah menjadi LDL. Sebagian VLDL, IDL, dan LDL mengangkut kolesterol ester kembali ke hati. LDL merupakan lipoprotein yang paling banyak mengandung kolesterol. Sebagian kolesterol di LDL dibawa ke hati dan jaringan steroidogenik lainnya seperti kelenjar adrenal, testis, dan ovarium yang mempunyai reseptor untuk kolesterol-LDL. Sebagian kolesterol-LDL mengalami oksidasi dan ditangkap oleh reseptor *scavenger-A* (SR-A) di makrofag dan menjadi sel busa (*foam cell*) (Gambar 2).



Gambar 1. Jalur metabolisme eksogen. Sumber: Shepherd J, 2001.³



Gambar 2. Jalur metabolisme endogen. Sumber: Kwiterovich PO, 2000.⁴

Makin banyak kadar kolesterol-LDL dalam plasma, makin banyak yang akan mengalami oksidasi dan ditangkap oleh sel makrofag. Jumlah kolesterol yang teroksidasi tergantung dari kadar kolesterol yang

terkandung di LDL.

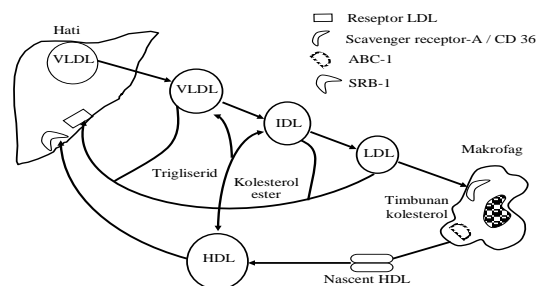
Terdapat beberapa keadaan yang memengaruhi tingkat oksidasi, antara lain:

1. Meningkatnya jumlah LDL kecil padat (*small dense LDL*) seperti pada sindroma metabolik dan diabetes melitus
2. Kadar kolesterol-HDL yang tinggi bersifat protektif terhadap oksidasi LDL.

Jalur reverse cholesterol transport

HDL dilepaskan sebagai partikel kecil miskin kolesterol yang mengandung apolipoprotein (apo) A, C, dan E (*HDL nascent*). *HDL nascent* yang berasal dari usus halus dan hati, berbentuk gepeng dan mengandung apo A1. *HDL nascent* akan mendekati makrofag untuk mengambil kolesterol yang tersimpan di makrofag kemudian berubah menjadi HDL dewasa yang berbentuk bulat. Agar dapat diambil oleh *HDL nascent*, kolesterol (kolesterol bebas) di bagian dalam makrofag harus dibawa ke permukaan membran makrofag oleh *adenosine triphosphate - binding cassette transporter-1* (ABC-1).⁴

Kolesterol bebas yang diambil oleh makrofag diesterifikasi menjadi kolesterol ester oleh enzim *lecithin cholesterol acyltransferase* (LCAT). Sebagian kolesterol ester yang dibawa oleh HDL mengambil dua jalur. Jalur pertama ialah ke hati dan ditangkap oleh *scavenger receptor class B type 1* (SR-B1). Jalur kedua ialah kolesterol ester dalam HDL dipertukarkan dengan trigliserid dari VLDL dan IDL dengan bantuan *cholesterol ester transfer protein* (CETP) (Gambar 3).

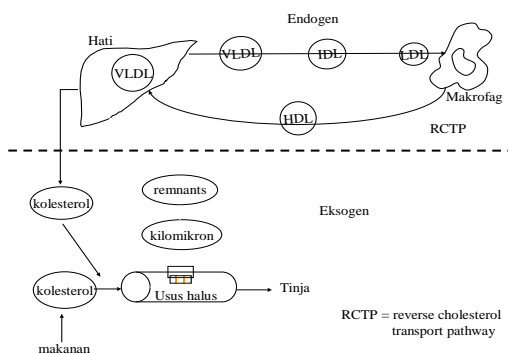


Gambar 3. Jalur reverse cholesterol transport. Sumber: Kwiterovich PO, 2000.⁴

Dengan demikian fungsi HDL sebagai “penyerap” kolesterol dari makrofag mempunyai dua jalur yaitu langsung ke hati dan jalur tidak langsung melalui VLDL dan IDL untuk membawa kolesterol kembali ke hati.⁴

METABOLISME LIPID PADA RESISTENSI INSULIN/SINDROMA METABOLIK

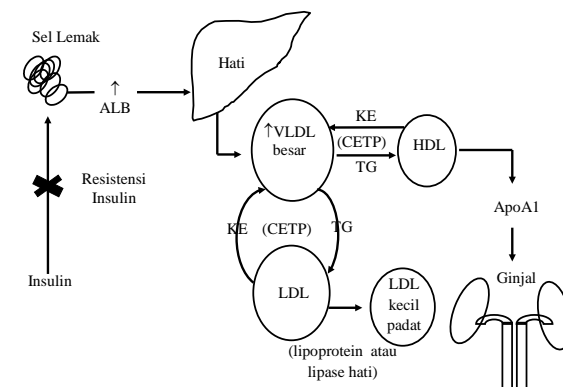
Trigliserid dalam jaringan lemak maupun dalam darah (yaitu VLDL dan IDL) mengalami hidrolisis menjadi FFA dan gliserol oleh kerja enzim trigliserid lipase. Terdapat 3 jenis enzim trigliserid lipase yaitu *lipoprotein lipase* (LPL) yang terdapat pada endotel vaskular, *hormone sensitive lipase* (HSL) di sel-sel lemak, dan *hepatic lipase* (HL) di hati. Kerja enzim lipase tersebut sangat tergantung dari jumlah insulin. Di jaringan lemak, insulin menekan kerja enzim HSL; makin rendah kadar insulin makin aktif kerja enzim tersebut. Pada Gambar 4 diperlihatkan keseluruhan jalur metabolisme lipoprotein baik yang berasal dari eksogen, endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*.³



Gambar 4. Jalur metabolisme lipoprotein. Sumber: Shepherd J. 2001.³

Dalam keadaan normal tubuh menggunakan glukosa sebagai sumber energi. Pada keadaan resistensi insulin, HSL akan menjadi aktif sehingga lipolisis trigliserid di jaringan lemak semakin meningkat. Keadaan ini menghasilkan FFA berlebihan yang akan memasuki aliran

darah, sebagian digunakan sebagai sumber energi dan sebagian dibawa ke hati sebagai bahan baku pembentukan trigliserid. Di hati FFA menjadi trigliserid kembali dan menjadi bagian dari VLDL. Oleh karena itu VLDL yang dihasilkan pada sindroma metabolik sangat kaya akan trigliserid, disebut VLDL kaya trigliserid atau VLDL besar (*enriched triglyceride VLDL = large VLDL*) (Gambar 5).³⁻⁵



TG=Trigliserid; KE=Kolesterol ester; ALB=Asam lemak bebas; CETP=Cholesterol Ester Transport Protein

Gambar 5. Metabolisme lipoprotein pada resistensi insulin. Sumber: Kwiterovich PO, 2000.⁴

Dalam sirkulasi trigliserid yang banyak di VLDL akan bertukar dengan kolesterol ester dari kolesterol-LDL. Hal ini akan menghasilkan LDL yang kaya akan trigliserid tetapi kurang kolesterol ester (*cholesterol ester depleted LDL*). Trigliserid yang dikandung oleh LDL dihidrolisis oleh enzim HL (yang biasanya meningkat pada resistensi insulin) sehingga menghasilkan LDL yang kecil tetapi padat, disebut LDL kecil padat (*small dense LDL*). Partikel LDL kecil padat ini mudah teroksidasi; oleh karena itu sangat aterogenik sehingga dapat dipahami bahwa penderita sindroma metabolik dan diabetes melitus mudah mengalami PJK.³⁻⁵

Trigliserid VLDL besar juga dipertukarkan dengan kolesterol ester dari

HDL dan menghasilkan HDL miskin kolesterol ester tapi kaya trigliserid. HDL bentuk demikian menjadi lebih mudah dikatabolisme oleh ginjal sehingga jumlah HDL serum menurun. Oleh karena itu pada resistensi insulin terjadi kelainan profil lipid serum yang khas yaitu kadar trigliserid tinggi, kolesterol-HDL rendah dan meningkatnya subfraksi LDL kecil padat, dikenal dengan nama fenotipe lipoprotein aterogenik atau *lipid triad*.³⁻⁵

KEADAAN DIMANA DITEMUKAN KOLESTEROL-HDL RENDAH

Sedikitnya terdapat 4 mekanisme dimana kolesterol-HDL bersifat sebagai kardio-protektif, yaitu:⁴⁻⁸

1. sebagai *reverse cholesterol transport* (Gambar 3)
2. mencegah oksidasi kolesterol-LDL,
3. menurunkan kadar *adhesion proteins* seperti *vascular cell adhesion molecules*, *intercellular adhesion molecules*, dan E-selectin
4. meningkatkan fibrinolisis.

Untuk mencapai sasaran pengobatan meningkatkan kadar kolesterol-HDL, perlu diketahui penderita mana yang menjadi sasaran pengobatan. Sedikitnya ada 4 kelompok penderita yang perlu diperhatikan dimana kadar kolesterol-HDL biasanya rendah yaitu diabetes melitus tipe 2 (DMT2), sindroma metabolik/obes sentral, usia lanjut, dan pasca infark miokard.⁴⁻⁸

Diabetes melitus tipe 2 dan sindroma metabolik

Kedua kelainan ini mempunyai dasar etio-patogenesis yang sama yaitu adanya resistensi insulin. Pada resistensi insulin dan DMT2, dislipidemia yang ditemukan ialah kadar kolesterol-HDL rendah, trigliserid tinggi, dan meningkatnya kolesterol-LDL kecil padat. Penelitian *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group* (VA-HIT) yang melibatkan sebanyak 627 penderita DMT2 (25% dari total jumlah yang diteliti) dengan pengobatan gemfibrozil, hasil akhir menunjukkan

penurunan penyakit kardiovaskuler yang meyakinkan.⁸⁻¹² Walaupun belum banyak penelitian yang ditujukan pada dislipidemia sindroma metabolik, mengingat kelainan dasarnya sama dengan diabetes melitus, maka diharapkan akan sama dengan penatalaksanaan dislipidemia diabetes.

Usia lanjut

Pada usia lanjut risiko relatif yang berkaitan dengan kadar kolesterol-LDL akan berkurang tetapi sifat protektif kolesterol-HDL tetap mempunyai nilai prediktif.^{5,7} Yang menjadi pertanyaan ialah obat mana yang akan dipilih: statin, fibrat, atau asam nikotinat. Penelitian *Prospective Study of Pravastatin in the Elderly Risk* (PROSPER) dengan pravastatin 40 mg/hari melibatkan 5804 subyek usia lanjut berusia 70–82 tahun, dan hasilnya ternyata menurunkan angka kematian penyakit jantung koroner dan stroke.^{9,13,14} Pada penelitian *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group* (VA-HIT) sebagian besar penderita usia lanjut berumur >65 tahun, dengan menggunakan gemfibrozil ternyata meningkatkan kadar kolesterol-HDL tanpa perubahan pada kadar kolesterol-LDL, dan dapat menurunkan risiko kematian koroner maupun non-fatal infark miokard.⁸

Pasca infark miokard

Sekitar 40% dari penderita pasca infark miokard ditemukan kadar kolesterol-HDL yang rendah. Selain itu, kadar kolesterol-HDL <35 mg/dl walaupun disertai kadar kolesterol-LDL yang normal, ternyata risiko kardiovaskuler lebih tinggi dibandingkan dengan mereka yang kadar kolesterol >35 mg/dl.^{5,7,15,16}

BAGAIMANA MENINGKATKAN KOLESTEROL-HDL

Meningkatkan kadar kolesterol-HDL tidak semudah menurunkan kadar kolesterol-LDL. Walaupun demikian pada dasarnya penatalaksanaan kasus dengan kadar kolesterol-HDL rendah terdiri atas non-farmakologis dan farmakologis.^{5,7,16,17}

Penatalaksanaan non-farmakologis^{5,7}

Perencanaan makan dan olahraga

Perencanaan makan bukan hanya mengurangi jumlah asupan kalori tetapi juga mengatur komposisi makanan. Substitusi lemak *mono-unsaturated* yang lebih besar dibandingkan *poly-unsaturated* secara umum menurunkan kolesterol-LDL tanpa menurunkan kolesterol-HDL. Olahraga dapat meningkatkan kadar kolesterol-HDL dan menurunkan kolesterol-LDL. Pada individu obes, membatasi asupan kalori disertai olah raga sangat bermanfaat meningkatkan kolesterol-HDL.¹⁸⁻²⁰

Hentikan merokok

Walaupun mekanisme belum jelas, tetapi dengan menghentikan merokok ternyata dapat meningkatkan kadar kolesterol-HDL.^{19,21-23}

Alkohol

Konsumsi alkohol satu dua sloki dikatakan dapat meningkatkan kolesterol-HDL.¹⁹⁻²¹

Penatalaksanaan farmakologis

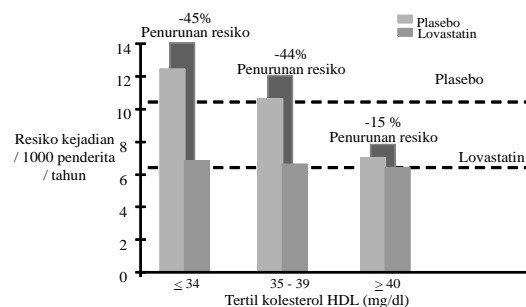
Pada saat ini dipasarkan lima jenis obat untuk dislipidemia yaitu golongan resin (Questran), *HMG-coA reductase inhibitor* atau golongan statin, derivat asam fibrat, asam nikotinic (Niaspan), dan penghambat resorpsi kolesterol di usus yaitu ezetrol (Ezetimibe). Tiga jenis obat terbukti mempunyai efek untuk meningkatkan kolesterol-HDL, yaitu golongan statin, derivat asam fibrat, dan asam nikotinic. Obat yang terakhir yaitu asam niotinic terbukti sangat bermanfaat meningkatkan kadar kolesterol-LDL.^{5-7,15}

HMG-CoA reductase inhibitors (statin)

HMG-coA reductase inhibitors bekerja menekan sintesis kolesterol di hati. Secara tidak langsung golongan statin menurunkan sintesa VLDL di hati sehingga kadar trigliserid juga menurun, dan kadar kolesterol-HDL dapat meningkat. Kenaikan kolesterol-HDL diperkirakan sekitar 5-15%, tergantung dari jenis statin. Penelitian

AFSCAP/TEXCAP (*The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) yang meneliti 6605 orang terdiri atas pria berumur 40-73 tahun dan wanita 55-93 tahun.¹⁰ Penelitian ini merupakan pencegahan primer dengan menggunakan lovastatin 40 mg/hari, dimana kadar rata-rata kolesterol-LDL 150 mg/dl sedangkan kolesterol-HDL <39 mg/dl. Kadar kolesterol-LDL yang ingin dicapai <110 mg/dl, sedang sasaran akhir penelitian ialah infark miokard akut, angina, dan kematian akibat serangan jantung. Subjek penelitian dibagi atas tiga kelompok berdasarkan kadar kolesterol- HDL yaitu <34mg/dl, 35-39mg/dl, dan ≥40mg/dl. Hasil akhir penelitian ternyata terdapat penurunan risiko kardiovaskuler sebesar 37% dibandingkan plasebo. Penurunan risiko terbesar ditemukan pada individu dengan kadar kolesterol-HDL paling rendah yaitu <34 mg/dl (Gambar 6).¹⁰ Dapat disimpulkan bahwa dengan pemberian lovastatin pada mereka dengan kadar kolesterol-LDL normal, manfaat terbesar justru ditemukan pada yang mempunyai kadar kolesterol-HDL rendah.^{5,10,18,20}

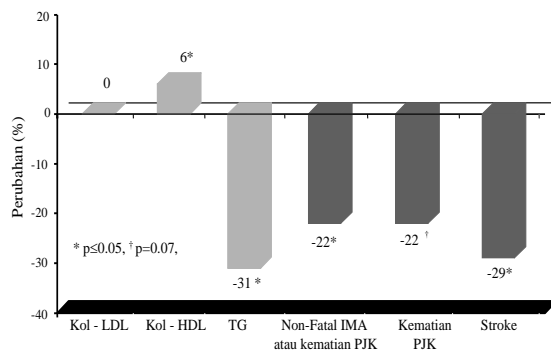
Mekanisme utama kerja fibrat ialah meningkatkan aktivitas LPL yang menyebabkan penurunan trigliserid plasma dan peningkatan kolesterol-HDL. Secara umum kolesterol-HDL meningkat sebesar 15%. Penelitian *Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial* (VA-HIT) ini meneliti pria dengan umur ≤ 74 tahun.⁸



Gambar 6. Hasil akhir penelitian berdasarkan kadar kolesterol HDL awal pada penelitian Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study. Sumber: Downs JR et al., 1998.¹⁰

Derivat asam fibrat

Pada penelitian yang menggunakan dua kelompok yaitu yang mendapat gemfibrozil 1200 mg/hari dan plasebo, dengan lama penelitian sekitar tujuh tahun, kadar kolesterol-LDL awal ≤ 140 mg/dl, trigliserid ≤ 300 mg/dl, dan kolesterol-HDL ≤ 40 mg/dl. Pada akhir penelitian kadar kolesterol-LDL tidak mengalami perubahan, kolesterol-HDL meningkat 6% sedang kadar trigliserid menurun sebanyak 31%. Hasil akhir penelitian nonfatal-IMA/kematian PJK menurun sebanyak 22%, kematian penyakit jantung koroner menurun sebanyak 22%, *stroke* menurun 29% (Gambar 7). Dapat disimpulkan bahwa gemfibrozil meningkatkan kolesterol-HDL tanpa perubahan kadar kolesterol-LDL yang sangat bermanfaat menurunkan kejadian penyakit jantung koroner maupun *stroke*.^{5,7,8}



Gambar 7. Meningkatnya kolesterol LDL dan hasil akhir kejadian koroner dan *stroke*. Sumber: Rubins HB et al., 1999.⁸

Suatu penelitian lain yaitu *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS)* yang merupakan suatu penelitian angiografik pada penderita dengan diabetes melitus tipe 2.¹¹ Sebanyak 418 orang berumur antara 40-65 tahun diikutsertakan pada penelitian ini, sebagian mendapat fenofibrat 200 mg/hari dan sebagian plasebo. Pemberian fenofibrat dapat merubah semua profil serum lipid yaitu menurunkan kadar kolesterol-LDL, trigliserid, dan meningkatkan kolesterol-HDL. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa secara angiografis menurunkan

kadar trigliserid dan meningkatkan kolesterol-HDL yang dapat mencegah progresi aterosklerosis arteri koroner pada penderita diabetes melitus tipe 2 yang umumnya mempunyai kadar kolesterol-HDL yang rendah.¹¹

Asam nikotinic

Asam nikotinic pertama kali diperkenalkan sebagai obat hipolipidemik pada tahun 1955. Oleh karena efek sampingnya banyak maka obat ini kurang digunakan. Tahun 1998 FDA memberikan izin untuk menggunakan asam nikotinic lepas lambat (*extended release*) yaitu Niaspan. Asam nikotinic bekerja melalui 3 jalur yaitu menekan pelepasan asam lemak dari jaringan lemak, menurunkan sintesis trigliserid di hati, dan menekan katabolisme ApoA-I, sehingga dapat menurunkan kadar kolesterol-LDL, trigliserid, kadar kolesterol-LDL kecil padat, dan menaikkan kadar kolesterol-HDL. Selain itu asam nikotinic merupakan satu-satunya obat penurun lipid yang dapat menurunkan kadar kolesterol Lp(a).¹²

Sebaiknya obat ini jangan digunakan pada penderita dengan ulkus peptikum, gout atau hiperurikemi dan penyakit hati. Efek samping yang tersering ditemukan yaitu *flushing*. Dosis diberikan secara titrasi dan dimulai dari dosis kecil dan dinaikkan setiap beberapa minggu. Bila terjadi *flushing* obat harus diteruskan oleh karena efek *flushing* terjadi hanya pada awal pemberian. Pemberian aspirin 80-325 mg setengah jam sebelum pemberian asam nikotinic dapat mencegah efek sampingan *flushing*.^{12,13,24,25}

Asam nikotinic dapat juga mengakibatkan meningkatnya kadar glukosa darah. Penggunaan Niaspan ternyata tidak memberikan perubahan berat pada kadar glukosa plasma maupun A1C. *Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of Niaspan Trial (ADVENT)* meneliti 148 penyandang DMT2 yang dibagi atas 2 kelompok yaitu yang mendapat Niaspan 1000-1500 mg/hari dan plasebo. Mereka yang mendapat Niaspan kadar trigliserid menurun sebesar 20% dan

36% dan kadar kolesterol-HDL meningkat 19% dan 24%.

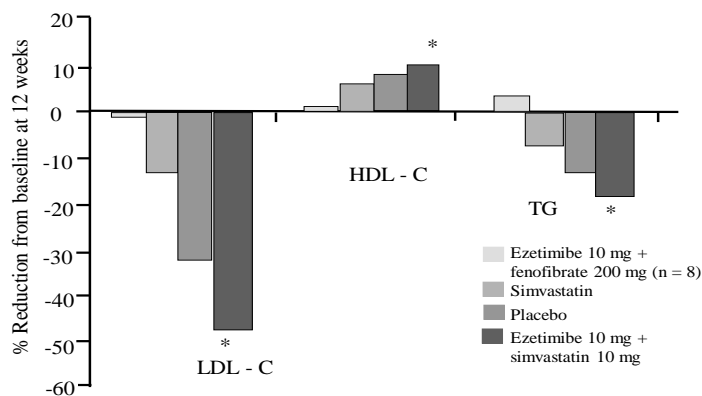
Hasil pemantauan kadar A1C pada mereka yang mendapat 100 mg ternyata tidak berubah, sedangkan mereka yang mendapat 1500 mg Niaspan kadar A1C sedikit tetapi secara statistik tidak bermakna. Dapat disimpulkan bahwa Niaspan dapat digunakan pada penderita DMT2.^{12,13,23-25}

Terapi kombinasi

Penderita DMT2 dan sindroma metabolik digolongkan sebagai kelompok dengan risiko tinggi untuk mendapat komplikasi kardiovaskuler. Profil dislipidemia pada mereka sering berupa dislipidemi campuran. Penatalaksanaan pada keadaan demikian, sasaran kadar kolesterol-LDL dan trigliserid harus serendah mungkin sedang kolesterol-HDL harus normal sehingga diperlukan pengobatan yang lebih agresif. Pemberian kombinasi dua jenis obat hipolipidemik merupakan pilihan yang tepat, statin-asam nikotinic, statin-fibrat secara khusus fenofibrat, dan statin-ezetimibe.¹⁴ Pada saat

ini telah dipasarkan kombinasi tetap dalam satu tablet seperti lovastatin-Niaspan (Advicor), simvastatin-ezetimibe (Vytorin). Obat kombinasi tersebut biasanya dosis rendah sehingga efek samping lebih kurang. Penelitian oleh Hunninghake et al.¹³ pada 122 penderita dengan kombinasi Niaspan 200 mg/hari dan lovastatin 40 mg/hari selama 92 minggu melaporkan penurunan kadar kolesterol-LDL 45% sedangkan kadar kolesterol-HDL meningkat sebesar 41%.

Penelitian yang dilakukan Davidson et al.¹⁴ menilai efektivitas dan keamanan penggunaan ezetimide sendiri, maupun ezetimide yang dikombinasi dengan simvastatin atau fenofibrat 200 mg pada pasien dengan hiperkolesterol primer. Ezetimide yang dikombinasikan dengan simvastatin 10 mg menunjukkan peningkatan kolesterol HDL sama baik dengan penurunan yang bermakna terhadap kolesterol LDL dan trigliserid (Gambar 8).^{14,23} Penggunaan ezetimide dengan simvastatin aman dan dapat ditoleransi dengan baik.¹⁴



Gambar 8. Kombinasi simvastatin dan ezetimibe dibandingkan dengan plasebo, dan pengobatan tunggal simvastatin atau ezetimibe. Sumber: Davidson HM, et al., 2012.¹⁴

SIMPULAN

Dewasa ini terdapat kecenderungan untuk lebih memperhatikan kenaikan kadar kolesterol-HDL secara khusus pada mereka dengan kadar kolesterol rendah seperti

penderita DMT2, sindroma metabolik, pasca infark miokard akut, dan lanjut usia. Obat-obatan seperti asam nikotinic dan golongan fibrat dapat meningkatkan kadar kolesterol-HDL.

Pemakaian obat kombinasi mulai banyak digunakan pada dislipidemia campuran. Kombinasi tersebut selain lebih efektif juga dengan dosis yang lebih rendah akan mengurangi kemungkinan efek samping obat.

DAFTAR PUSTAKA

1. **Gordon T, Castelli WP, Hjortland MCC, Kannel WB, Dawber TR.** High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Med.* 1977;62:707-14.
2. **Ansell BJ, Fonarow GC, Fogelman AM.** High-density lipoprotein: is it always atheroprotective? *Curr Atheroscler Rep.* 2006;8:405-11.
3. **Shepherd J.** The role of the exogenous pathway in hypercholesterolemia. *Eur Heart J Supplements.* 2001; 3(suppl E):E2-E5.
4. **Kwiterovich PO.** The metabolic pathways of high-density lipoprotein, low-density lipoprotein, and triglycerides: A current review. *Am J Cardiol.* 2000; 86: 5L-10L.
5. **Libby P.** Managing the risk of atherosclerosis: The role of high density lipoprotein. *Am J Cardiol.* 2001; 88 (suppl): 3N-8N.
6. **Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ.** High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA.* 2007;298:786-98.
7. **Brewer H B.** Increasing HDL cholesterol levels. *N Eng J Med.* 2004; 350: 1492.
8. **DeGoma EM, Leeper NJ, Heidenreich PA.** Clinical significance of high-density lipoprotein cholesterol in patients with low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:49-55.
9. **Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al.** Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2002;360:1623-30.
10. **Downs JR, Clearfield M, Wies S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al.** Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TextCAPS. *JAMA.* 1998;279:1615-22.
11. **Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators.** Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet.* 2001;357:905-10.
12. **Goldbergh A, Alagona P Jr, Capuzzi DM, Guyton J, Morgan JM, Rodgers J, et al.** Multiple-dose efficacy and safety of an extended-release form niacin in the management of hyperlipidemia. *Am J Cardiol.* 2000;85(9):1100-5.
13. **Hunninghake DB, McGovern ME, Simmons PD, Evans R, Batcheller AB, Cefali EA.** Dose-ranging and dose-sparing effects of once-daily formulation of lovastatin and extended release niacin in hyperlipidemia. *Clin Cardio.* 2003;26(3):112-8.
14. **Davidson HM, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka L, LeBeaut A, et al.** Ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40(12):2125-34.
15. **Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al.** HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2007;357:1301-10.
16. **Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Stene MC, Sethi AA, Remaley AT, Schnohr P, et al.** Association of loss-of-function mutations in the ABCA1 gene with high-density lipoprotein cholesterol levels and risk of ischemic heart disease. *JAMA.* 2008;299:2524-32.
17. **Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, et al.** A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med.* 2005;142:95-104.
18. **Tardif JC, Gregoire J, L'Allier PL, Ibrahim R, Lesperance J, Heinenon TM, et al.** Effects of reconstituted high-density lipoprotein infusions on coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297:1675-82.
19. **Dean BB, Borenstein JE, Henning JM, Knight K, Merz CN.** Can change in

- high-density lipoprotein cholesterol levels reduce cardiovascular risk? *Am Heart J.* 2004;147:966-76.
20. **Briel M, Ferreira-Gonzalez I, You JJ, Karanicolas PJ, Akl EA, Wu P, et al.** Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ.* 2009;338:b92.
21. **Warnick GR.** High-density lipoproteins: the neglected stepchildren whose importance as a risk factor continues to be defined. *Clinical Chemistry.* 2008;54(5): 923-4.
22. **Forti N, Diament J.** High-Density Lipoproteins: Metabolic, Clinical, Epidemiological and Therapeutic Intervention Aspects. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87: 614-22.
23. **Adiels M, Olofsson S-O, Taskinen M-R, Bore'n J.** Overproduction of very low-density lipoproteins is the hallmark of the dyslipidemia in the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:1225-36.
24. **Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Borén J, Catapano AL, et al.** Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J.* 2011;1-23.
25. **Mendivil CO, Zheng C, Furtado J, Lel L, Sacks FM.** Metabolism of very-low-density lipoprotein and low-density lipoprotein containing apolipoprotein C-III and not other small apolipoproteins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;239-45.