

LIPOPROTEIN, APOLIPOPROTEIN, DAN SINDROM METABOLIK

Pramudji Hastuti
Demes Chornelia Martantiningtyas
Maya Uzia Beandrade



GADJAH MADA UNIVERSITY PRESS

KATA PENGANTAR

Dengan mengucapkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Mahakudus, kami dapat mempersembahkan buku yang berjudul *Lipoprotein, Apolipoprotein, dan Sindrom Metabolik*. Lipoprotein mempunyai peran sangat penting dalam mengangkut lemak di dalam darah. Fungsi apoprotein atau apolipoprotein dalam lipoprotein mempunyai beberapa fungsi, di antaranya sebagai ligan untuk pengenalan ke reseptor, mempertahankan struktur molekul, dan sebagai aktivator enzim. Oleh karena itu, adanya mutasi atau polimorfisme pada apolipoprotein akan menyebabkan fungsi pengangkutan lemak terganggu. Adanya gangguan dalam transportasi lipid dalam darah merupakan risiko timbulnya penyakit, terutama sindrom metabolik, yaitu adanya gangguan pada tekanan darah, obesitas, dislipidemia terutama turunya kadar HDL, dan meningkatkan kadar kolesterol. LDL dan trigliserida sebagai penyebab penyakit diabetes melitus, jantung, maupun stroke dan beberapa jenis kanker.

Dalam buku ini disajikan beberapa hasil penelitian yang berhubungan dengan variasi beberapa gena sebagai faktor risiko terjadinya obesitas dan sindrom metabolik. Semoga buku ini dapat digunakan sebagai dasar untuk peneliti berikutnya yang berhubungan dengan sindrom metabolik.

Buku ini tentunya masih banyak kekurangannya, baik dalam tata tulis maupun materi yang disampaikan. Oleh karena itu, jika terdapat kritik dan saran dari pembaca yang budiman, dengan senang hati penulis akan menerima dengan tangan terbuka.

Tim Penulis
Oktober 2020

DAFTAR SINGKATAN

12-HETE = *12-hydroxyeicosatetraenoic acid*

A2MR = *alpha 2- macroglobulin*

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists

ABCAI = *ATP binding cassette AI*

ABCGI = *ATP binding cassette GI*

ADA = American Diabetes Association

ADMA = *asymmetric dimethyl arginine*

ADRB = *adrenoceptor beta*

AGRP = *agouti-related peptide*

AngII = angiotensin II

Apo = apolipoprotein

ARB = *angiotensin receptor blockers*

ARC = *arcuate nucleus*

ASCVD = *atherosclerotic cardiovascular disease*

ATII = angiotensin II

ATP = *adenosine tri phosphate*

BA = *bile acid*

BH4 = *tetra hydrobiopterine*

CAD = *coronary artery disease*

CART = *cocaine and amphetamine-regulated transcript*
CDC = Center for Disease Control and Prevention
CE = *cholesterol ester*
CER = *ceramide*
CETP = *cholesteryl ester transfer protein*
CKD = *chronic kidney disease*
CLU = *clusterin*
CMC = *critical micellar concentration*
COLEC12 = *collectin subfamily member 12*
CRP = *c-reactive protein*
CVD = *cardiovascular disease*
DAG = *diacyl glycerol*
DASH = *dietary approach to stop hypertension*
DMT2 = *diabetes melitus tipe 2*
EC = *esterified cholesterol*
ECE = *endothelin converting enzyme*
EDHF = *endothelium-derived-hypopolarization factor*
EET = *epoxy-eicosatrienoic acid*
EGIR = *European Group for Study of Insulin Resistance*
ENPP = *ectoenzyme nucleotide pyrophosphatase phosphodiesterase*
ETRA = *endothelin receptor type A*
ETRB = *endothelin receptor type B*
FABP = *fatty acid binding protein*
FAT = *fatty acid translocase*
FA-CoA = *fatty acyl-coenzyme A*

FAD = *flavin adenine dinucleotide*
FATP 4 = *fatty acid-transport protein 4*
FBG = *fasting blood glucose*
FC = *free cholesterol*
FDA = *Food and Drug Administration*
FFA = *free fatty acid*
FTO = *fat mass and obesity-association*
FMN = *flavin mononucleotide*
GH = *growth hormone*
GHRL = *ghrelin*
GLUT = *glucose transporter type 4*
GOAT = *ghrelin –O-acyl transferase*
GRS = *genetic risk score*
HCR = *hepatic control region*
HDL = *high density lipoprotein*
HOMA-IR = *homeostatic model assessment of insulin resistance.*
IDF = *International Diabetes Federation*
IDL = *intermediate density lipoprotein*
IFG = *impaired fasting glucose*
IGT = *impaired glucose tolerance*
IL-6 = *interleukin-6*
IMT = *indeks massa tubuh*
IRS = *insulin receptor substrate*
JNCVII = *Joint National Committee VII*
LCAT = *lecithin cholesterol acyl transferase*
LDL = *low density lipoprotein*

LDLR = *low density lipoprotein receptor*
LIPC = *lipoprotein lipase C*
Liso-PC = *liso-phosphatidile choline*
Lp = *lipoprotein*
LP = *lingkar pinggang*
LPL = *lipoprotein lipase*
LRP = *LDL receptor protein*
MAP = *mitogen-activated protein kinase*
MAG = *monoacyl glycerol*
MARCO = *macrophage receptor with collagenous structure*
MC4R = *melanocortin4 receptor*
MCP-1 = *monocyte chemoattractant protein-1*
MEGF = *multiple epidermal growth factor*
MI = *myocard infark*
NCEP-ATP III = *National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III*
NHANES = *National Health and Nutrition Examination Survey*
NMR = *nuclear magnetic resonance*
NO = *nitric oxyde*
NPC = *Niemann Pick Type C*
NPY = *neuropeptide Y*
oxLp = *oxidized lipoprotein*
PAGE = *polyacrylamide gel electrophoresis*
PAI-1 = *plasminogen activator inhibitor-1*
PDGFR = *platelet-derived growth factor receptor*
PE = *phosphatidyl ethanolamine*
PGI = *prostaglandin I*
PI3K = *phosphatidil inositol 3 kinase*
PKA = *protein kinase A*

PJK = penyakit jantung koroner
PLTP = *phospholipase transfer protein*
PL = *phospholipid*
PM = *plasma membrane*
POMC = *pro-opiomelanocortin*
PON = *paraoxonase*
PPAR α = *peroxisome proliferator activated receptor α*
PUFA = *polyunsaturated fatty acid*
RAAS = *renin angiotensin aldosterone system*
RBP = *retinol binding protein*
RCT = *reverse cholesterol transport*
RETN = *resistin*
ROS = *radical oxygen species*
RXR = *retinoid X receptor*
SCARA = *scavenger receptor class A*
SCARB1 = *scavenger receptor class B1*
SD = *space of Disse*
sdLDL = *small dense LDL*
sICAM = *soluble intercellular cell adhesion molecule*
SNP = *single nucleotide polymorphism*
SOR = *sortilin related receptor*
SRBI = *scavenger receptor class B I*
sVCAM = *soluble-vascular cell adhesion molecule*
TAG = *triacylglycerol*
TCF7L2 = *transcription factor 7-like 2*
TLR = *toll-like receptor*
TNF α = *tumor necrosis factor α*
TRL = *triglyceride-rich lipoprotein*

UCP = *uncoupling protein*

VLDL = *very low density lipoprotein*

VSMC = *vascular smooth muscle cells*

vWF = *von Willebrand factor*

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	v
DAFTAR SINGKATAN	vii
DAFTAR ISI	xii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II LIPOPROTEIN	5
2.1 Definisi Lipoprotein	5
2.2 Komposisi dan Struktur Lipoprotein.....	5
2.3 Klasifikasi Lipoprotein Berdasarkan Densitas	7
2.4 Metabolisme Lipoprotein	29
2.5 Reseptor Lipoprotein.....	31
BAB III APOLIPOPROTEIN	35
3.1 Apolipoprotein A.....	35
3.2 Apolipoprotein B.....	42
3.3 Apolipoprotein C.....	45
3.4 Apolipoprotein D	49
3.5 Apolipoprotein E.....	51
3.6 Apolipoprotein J.....	55
3.7 Apolipoprotein L	56
3.8 Apolipoprotein M.....	56

BAB IV	SINDROM METABOLIK	59
4.1	Sindrom Metabolik.....	59
4.2	Definisi Sindrom Metabolik.....	60
4.3	Epidemiologi Sindrom Metabolik.....	63
4.4	Patofisiologi Sindrom Metabolik	64
4.5	Variasi Genetik yang Berkaitan dengan Sindrom Metabolik	73
BAB V	PENATALAKSANAAN SINDROM METABOLIK	97
5.1	Menghitung Risiko Sindrom Metabolik.....	98
5.2	Modifikasi Gaya Hidup	101
5.3	Resistansi Insulin dan Hiperglikemia.....	105
5.4	Dislipidemia	108
5.5	Hipertensi	112
5.6	Hiperkoagulasi	112
5.7	Kesimpulan	113
DAFTAR PUSTAKA.....		117
TENTANG PENULIS.....		127

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1	Tujuh kelas lipoprotein.....	8
Tabel 1.2	Komposisi lipoprotein	8
Tabel 3.1	Isoform apolipoprotein E	52
Tabel 4.1	Kriteria diagnostik klinis sindrom metabolik	61
Tabel 4.2	Hubungan jenis kelamin terhadap lingkar pinggang	63
Tabel 5.1	Skor risiko Framingham dan kemungkinan risiko penyakit kardiovaskular dalam jangka waktu 10 tahun ke depan pada pria dan wanita	99
Tabel 5.2	Contoh diet yang baik untuk penderita sindrom metabolik.....	103

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Struktur lipoprotein	6
Gambar 2.2	Struktur lipid penyusun lipoprotein plasma	7
Gambar 2.3	Ukuran relatif lipoprotein plasma berdasarkan densitasnya	9
Gambar 2.4	Transpor lipid diet melalui kilomikron	10
Gambar 2.5.	Absorpsi lipid dari makanan dan konversinya menjadi triasilgliserol (TAG)	12
Gambar 2.6.	Sintesis VLDL di hepar	15
Gambar 2.7	Metabolisme VLDL dan perubahan VLDL menjadi LDL melalui IDL.	17
Gambar 2.8	Mekanisme sisa kolesterol menyebabkan aterosklerosis.....	18
Gambar 2.9	Tahapan endositosis LDL.....	21
Gambar 2.10	Modifikasi LDL.....	23
Gambar 2.11	Komposisi HDL	24
Gambar 2.12	Biosintesis HDL	25
Gambar 2.13.	Jalur pengambilan HDL-C oleh hepar	27
Gambar 2.14.	Skema jalur endogen dan eksogen metabolisme lipoprotein	30
Gambar 3.1	Struktur protein apolipoprotein A-I.....	36
Gambar 3.2	Lokasi sitogenik ApoA-I 11q23.3, pada lengan panjang (q) kromosom 11 pada posisi 23.3.	37
Gambar 3.3	Struktur protein apolipoprotein A-II manusia	38
Gambar 3.4	Struktur protein apolipoprotein IV manusia.....	40

Gambar 3.5	Struktur 3D apolipoprotein B manusia	42
Gambar 3.6.	Diagram skematik struktur pentapartit NH ₃ -β ₁ -β ₂ -α ₃ -COOH, apoB-100	43
Gambar 3.7	Lokasi sitogenik apolipoprotein B, 2p24.1 (lengan pendek pada kromosom 2 pada posisi 24.1)	43
Gambar 3.8.	Struktur Protein Apolipoprotein C-I manusia	46
Gambar 3.9.	Struktur protein apolipoprotein C-II manusia	47
Gambar 3.10.	Struktur apolipoprotein C-III (A). Model perlekatan apolipoprotein C-III pada lipoprotein (B)	48
Gambar 3.11.	Struktur protein apolipoprotein D yang berikatan dengan progesteron.....	49
Gambar 3.12	Struktur tiga dimensi isoform protein apoE3	52
Gambar 3.13	Struktur protein apoE dan model interaksi domain apoE4 dan apoE3 dengan lipid	53
Gambar 3.14	Lokasi gena apoM pada kromosom 6	57
Gambar 4.1	Patofisiologi sindrom metabolik	65
Gambar 5.1	Konsensus Perkeni pada penderita diabetes melitus berdasarkan kadar HbA1C	107