

Hubungan leptin dengan dislipidemia aterogenik pada obesitas sentral : kajian terhadap small dense low density lipoprotein = Is there an association between leptin and atherogenic dyslipidemia in central obesity : a study on small dense low density lipoprotein

Sidartawan Soegondo, author

Deskripsi Lengkap: <https://lib.ui.ac.id/detail?id=20425808&lokasi=lokal>

Abstrak

Leptin yang ditemukan oleh Zhang dan Friedman pada tahun 1994, dihasilkan oleh adiposit dan berhubungan dengan obesitas. Pada hewan coba, selain mempengaruhi homeostasis berat badan, leptin juga mempengaruhi metabolisme lipid pada jaringan perifer, seperti lipolisis dan lipogenesis. Peningkatan lipolisis dan penurunan lipogenesis menyebabkan peningkatan asam lemak bebas, yang kemudian diikuti oleh peningkatan konsentrasi trigliserida. Pada saat konsentrasi trigliserida tinggi, terjadi pembentukan small dense LDL, yang merupakan komponen dari dislipidemia aterogenik, terutama pada individu obes. Penelitian ini berusaha memperlihatkan perbedaan antara konsentrasi leptin dan profil lipid pada obes dan non-obes, dan terdapatnya hubungan antara leptin dan small dense LDL pada obesitas.

Subyek: Berhasil dikumpulkan 297 laki-laki subyek penelitian, yang terdiri dari 205 subyek dengan obesitas sentral dan 92 subyek non-obes, yang presentase terbesar berusia antara 30-59 tahun. Variabel yang diamati pada penelitian ini antara lain, Indeks Massa Tubuh (IMT), lingkar perut, konsentrasi leptin, trigliserida, asam lemak bebas, kolesterol LDL, ApoB, ratio kolesterol LDL dan ApoB, kolesterol HDL, glukosa puasa dan insulin.

Metodologi: Penelitian ini menggunakan disain potong lintang, Hubungan antara leptin dengan variabel-variabel seperti IMT, lingkar perut, leptin, trigliserida asam lemak bebas, kolesterol LDL, ApoB, kolesterol HDL dan insulin dianalisis dengan unpaired Nest, dibandingkan antara kelompok obes sentral dan non-obes. Sedangkan hubungan antara leptin dan small dense LDL dianalisis dengan menggunakan regresi logistik.

Pemeriksaan laboratorium dari tiap variabel dilakukan dengan metode antara lain, konsentrasi trigliserida dan asam lemak bebas diukur dengan metode kolorimetri enzimatik, kolesterol LDL dan kolesterol HDL diukur dengan metode homogenisasi. Konsentrasi insulin diukur dengan metode ELISA, kadar leptin diukur dengan metode immunoassay.

Hasil dan Pembahasan: Terdapat perbedaan karakteristik antara kelompok obes dan non-obes, antara lain plasma leptin lebih tinggi pada kelompok obes sentral dibandingkan dengan kelompok normal; 9,71 (1,92) ng/mL vs. 2,63 (2,09) ng/mL, ($P < 0,001$); rerata trigliserida 159,1 (6,97) mg/dL vs. 119,4 (4,8) mg/dL; ($P < 0,001$), asam lemak bebas 0,42 (0,01) mmol/L vs. 0,36 (0,02) mmol/L; ($p = 0,001$), apoB 108,05 (21,1) mg/dL vs. 101,4 (20,4) mg/dL ($p = 0,012$) juga lebih tinggi pada kelompok obes dibandingkan non-obes, kolesterol HDL lebih rendah pada kelompok obes yaitu 40,6 (1,2) mg/dL vs. 46,2 (1,2) mg/dL; ($P < 0,001$). Sedangkan rerata kolesterol LDL tidak berbeda bermakna antara kelompok obes dan non-obes 138,9 (32,2) mg/dL vs. 137,8 (31,9) mg/dL; ($P = 0,792$). Pada subyek dengan Inleptin $< 7,5$ pg/mL (1,8 ng/mL)

peningkatan kemungkinan didapatkannya small dense LDL sebesar 5,92 kali dibandingkan dengan subyek dengan Inleptin > 9,87 pg/mL (19,34 ng/mL).

Penentuan indeks massa tubuh sebagai kriteria obesitas; penelitian ini memperkuat pendapat untuk menggunakan kriteria Asia Pasifik ($IMT > 25 \text{ kg/m}^2$) sebagai klasifikasi indeks massa tubuh (IMT) untuk populasi orang Indonesia.

Hubungan lingkaran perut dengan small dense LDL, leptin, IMT, dan HOMA-IR; Lingkaran perut mempunyai korelasi yang baik dan bermakna secara statistik dengan konsentrasi leptin ($r=0,72$ dan $P<0,05$) dan HOMA-IR ($r\sim 0,53$ dan $P<0,05$). Lingkaran perut pada subyek dengan dan tanpa small dense LDL berbeda bermakna ($P=0,016$).

Nilai normal konsentrasi leptin bagi IMT normal adalah 2,04 ng/mL dengan kisaran: 0,45 - 9,26 ng/mL. dan rerata konsentrasi leptin pada subyek obes sentral adalah 9,71 ng/mL dan subyek non-obes : 2,63 ng/mL.

Resistensi dan defisiensi leptin pada obesitas; pada obesitas sentral dapat terjadi resistensi leptin atau defisiensi leptin dan mungkin ambang terjadinya resistensi leptin pada subyek penelitian ini lebih rendah ($< 20 \text{ ng/mL}$) dibandingkan etnik Kaukasia.

Peran enzim lipase hepatik (HL) pada pembentukan small dense LDL; hubungan peningkatan konsentrasi leptin dengan didapatkannya small dense LDL dapat dihubungkan dengan efek enzim lipase hepatik. Bila pengaruh leptin terhadap didapatkannya small dense LDL terjadi dengan bantuan enzim lipase hepatik (HL) sebagai katalisator dapat dibuktikan, maka akan memperkuat bukti adanya hubungan antara leptin dengan didapatkannya small dense LDL.

Hipotesis baru penelitian ini adalah, leptin mempunyai efek inhibisi terhadap enzim lipase hepatik di hati, atau analog dengan efek inhibisi insulin terhadap enzim HSL pada adiposit.

Hasil penelitian dibandingkan dengan penelitian lipid sebelumnya; hasil penelitian ini dapat membuktikan perbedaan leptin dan profil lipid, yaitu konsentrasi asam lemak bebas, trigliserida dan kolesterol HDL pada kelompok subyek obesitas sentral dan subyek non-obes. Beberapa penelitian sebelumnya memberikan hasil yang berbeda.

Simpulan: Penelitian ini adalah penelitian pertama yang membandingkan konsentrasi leptin dan hubungannya dengan small dense LDL pada kelompok obes dan non-obes pada populasi di Indonesia maupun di dunia. Hasil penelitian ini memperlihatkan bahwa konsentrasi leptin lebih tinggi secara bermakna pada kelompok obes sentral dibandingkan dengan kelompok non-obes, serta berhubungan secara bermakna dengan konsentrasi trigliserida, asam lemak bebas, apoB dan kolesterol HOL. Lebih jauh lagi, penelitian ini juga memperlihatkan hubungan antara leptin dan didapatkannya small dense LDL, di mana makin rendah leptin akan makin meningkatkan kemungkinan terdapatnya small dense LDL, Pada laki-laki dengan obesitas sentral, leptin berhubungan dengan prediksi didapatkannya small dense LDL. Leptin secara independen mempunyai efek protektif terhadap didapatkannya small dense LDL.

Background: Leptin which is discovered by Zhang and Friedman (1994) is secreted by adipocytes and associated with obesity. In animals it has been shown that beside its effect on weight homeostasis, leptin also exerts peripheral effects that include lipid metabolism, i.e. lipogenesis and lipolysis. The results of studies on humans are conflicting. The increased lipolysis and decreased lipogenesis resulted in an increase synthesis of fatty acids which is followed by triglycerides. At a certain level of triglycerides, small dense LDL formation occur, an established component of atherogenic lipoprotein phenotype (ALP). Leptin has been implicated in this process especially in central obese individuals. The aim of the study is to show that leptin and lipid levels are higher in central obese as compared to non-obese individuals and to investigate the relationship between leptin levels and small dense LDL in central obese individuals.

Subjects: A total of 297 male subjects comprising 205 central obese and 92 nonobese age 30-59 years were enrolled in the study. Variables under study includes body mass index (BMI), serum leptin, triglyceride, free fatty acids, LDL-cholesterol, apoB, LDL-cholesterol/apoB ratio, HDL-cholesterol and insulin levels.

Methods: This is a cross sectional study. The correlation between leptin and some variables, such as body mass index (BMI), triglycerides, free fatty acids, LDL-cholesterol, apoB, LDL-cholesterol/apoB ratio, HDL-cholesterol and insulin levels was analyzed by unpaired t-test. Correlation between leptin and small dense LDL was analyzed by logistic regression. Plasma triglycerides and free fatty acids were measured by enzymatic colorimetry method; apoB by immunoturbidimetry, LDL-cholesterol and HDL-cholesterol by homogenous method, insulin level by enzym-linked immunosorbent assay (ELISA), Plasma leptin was measured by immunoassay.

Results & Discussion: The characteristics between obese and nonobese subjects were different, such as mean plasma leptin levels were significantly higher in central obese than in nonobese individuals 9.71 (1.92) ng/mL vs. 2.63 (2.09) ng/mL, ($P < 0.001$); mean triglycerides 159.1 (6.97) mg/dL vs. 119.4 (4.8) mg/dL; ($P < 0.001$), free fatty acids 0.42 (0.01) mmol/L vs. 0.36 (0.02) mmol/L; ($P = 0.001$), apoB 108.05 (21.1) mg/dL vs. 101.4 (20.4) mg/dL ($P = 0.012$) were also higher in central obese than in nonobese individuals, and HDL-cholesterol is lower 40.6 (1.2) mg/dL vs. 46.2 (1.2) mg/dL; ($P < 0.001$). LDL-cholesterol 138.9 (32.2) mg/dL vs. 137.8 (31.9) mg/dL ($P = 0.792$). Among subjects with lnleptin < 7.5 pg/mL (8 ng/mL) the risk of having small dense LDL increases by 5.92 times compared to subjects with lnleptin 9.87 pg/mL (19.34 ng/mL).

In regard to body mass index and the classification of obesity, the present study is in favor with the Asia Pacific classification and criteria for obesity, i.e. BMI > 25 kg/m² to be used for Indonesian population.

Relationship between waist circumferences, small dense LDL, leptin, BMI, dan HOMA-IR. There is a statistically significant strong relationship between waist circumference and leptin ($r = 0.72$; $P < 0.05$) and HOMA-IR ($P < 0.05$). Furthermore, mean of waist circumference differ significantly between subjects with and without small dense LDL ($P = 0.016$).

Normal leptin levels for subjects with normal BMI is 2.04 ng/mL (range 0.45-9.26 ng/mL); and mean leptin levels for obese and nonobese were 9.71 and 2.63 ng/mL, respectively.

In regard to leptin resistance and leptin deficiency in obese subjects. Both leptin resistance and leptin deficiency is found in obese subjects, and the result indicate that leptin resistance in this population developed at lower leptin level (<20 ng/mL) as compared to Caucasian.

The possible role of hepatic lipase in small dense LDL formation. The relationship of increased leptin levels and the presence of small dense LDL could possibly be due to hepatic lipase (HL) effect. If the effect of leptin on small dense LDL formation is by way of HL as catalysator can be proven, this finding will then support the evidence of relationship between leptin and small dense LDL.

The hypothesis generated from the present study is that leptin inhibits the effect of HL in the liver in analogy with the inhibitory effect of insulin on HSL in the adipocyte.

Results arising from the present study support the view that leptin levels and lipid profile, i.e. free fatty acids, triglycerides, dan HDL cholesterol in obese differ from nonobese subjects, whereas other studies give different results.

Conclusion: This is the first study that compare leptin levels and determine the relationship between leptin and small dense LDL in central obese and nonobese male Indonesian subjects. The results showed that leptin levels are significantly higher in central obese as compared to nonobese individuals, and is correlated with triglycerides, free fatty acids, apoB and HDL-cholesterol in central obese individuals. Furthermore, this study also showed a relationship between leptin levels and small dense LDL in central obese individuals, in which lower leptin levels carries a higher probability of having more small dense LDL. Leptin has an independent protective effect for the occurrence of small dense LDL.