

# SURAT PENCATATAN CIPTAAN

Dalam rangka perlindungan ciptaan di bidang ilmu pengetahuan, seni dan sastra berdasarkan Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta, dengan ini menerangkan:

Nomor dan tanggal permohonan : EC00202494209, 28 Agustus 2024

## Pencipta

Nama : **Alfred Sutrisno Sim, Welly Hartono Ruslim dkk**  
Alamat : Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat, DKI Jakarta, 11440  
Kewarganegaraan : Indonesia

## Pemegang Hak Cipta

Nama : **Alfred Sutrisno Sim, Welly Hartono Ruslim dkk**  
Alamat : Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat, DKI Jakarta, 11440  
Kewarganegaraan : Indonesia

Jenis Ciptaan : **Laporan Penelitian**  
Judul Ciptaan : **LAPORAN PENELITIAN - HUBUNGAN PROFIL LIPID, APOLIPOPROTEIN A DAN B PADA DEMENSIA VASKULAR**

Tanggal dan tempat diumumkan untuk pertama kali : 28 Agustus 2024, di Jakarta Barat  
di wilayah Indonesia atau di luar wilayah Indonesia

Jangka waktu perlindungan : Berlaku selama hidup Pencipta dan terus berlangsung selama 70 (tujuh puluh) tahun setelah Pencipta meninggal dunia, terhitung mulai tanggal 1 Januari tahun berikutnya.

Nomor pencatatan : 000669434

adalah benar berdasarkan keterangan yang diberikan oleh Pemohon.  
Surat Pencatatan Hak Cipta atau produk Hak terkait ini sesuai dengan Pasal 72 Undang-Undang Nomor 28 Tahun 2014 tentang Hak Cipta.



a.n. MENTERI HUKUM DAN HAK ASASI MANUSIA  
DIREKTUR JENDERAL KEKAYAAN INTELEKTUAL  
u.b

Direktur Hak Cipta dan Desain Industri

IGNATIUS M.T. SILALAH  
NIP. 196812301996031001

Disclaimer:

Dalam hal pemohon memberikan keterangan tidak sesuai dengan surat pernyataan, Menteri berwenang untuk mencabut surat pencatatan permohonan.

**LAMPIRAN PENCIPTA**

No	Nama	Alamat
1	Alfred Sutrisno Sim	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat
2	Welly Hartono Ruslim	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat
3	Christian Wijaya	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat
4	Edwin Destra	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat

**LAMPIRAN PEMEGANG**

No	Nama	Alamat
1	Alfred Sutrisno Sim	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat
2	Welly Hartono Ruslim	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat
3	Edwin Destra	Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol Petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440, Grogol Petamburan, Jakarta Barat



**LAPORAN PENELITIAN REGULER  
YANG DIAJUKAN KE LEMBAGA PENELITIAN DAN  
PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT**



**HUBUNGAN PROFIL LIPID, APOLIPOPROTEIN A DAN B PADA DEMENSIA  
VASKULAR**

Disusun oleh:

**Ketua Tim**

Dr. dr. Alfred Sutrisno Sim, Sp.BS (K) Subsp. Spine, FINSS, FINPS, FAPCSS  
(0302057902/10402002)

**Anggota Peneliti:**

dr. Welly Hartono Ruslim, Sp.PA (10417010)

**Anggota Mahasiswa:**

Khalisyah Alifia (405220226)  
Vincent Aditya Budi Hartono (405210085)

**PROGRAM STUDI SARJANA KEDOKTERAN  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
UNIVERSITAS TARUMANAGARA  
JAKARTA  
AGUSTUS 2024**

**HALAMAN PENGESAHAN  
LAPORAN PENELITIAN  
Periode I / Tahun 2024**

1. Judul : Hubungan Profil Lipid, Apolipoprotein A dan B pada Demensia Vaskular
2. Skema Penelitian : REGULER
3. Ketua Tim
  - a. Nama dan Gelar : Dr. dr. Alfred Sutrisno Sim, Sp.BS (K) Subsp. Spine, FINSS, FINPS, FAPCSS
  - b. NIDN/NIK : 0302057902/10402002
  - c. Jabatan/Gol : Dosen tetap
  - d. Program Studi : Sarjana Kedokteran
  - e. Fakultas : Fakultas Kedokteran
  - f. Bidang Keahlian : Departemen Ilmu Bedah/Bedah Saraf
  - g. Alamat Kantor : Jl. Letjen S. Parman No.1
  - h. Nomor HP/Tlp/Email : alfreds@fk.untar.ac.id
4. Anggota Tim Penelitian
  - a. Jumlah Anggota : Dosen 1 orang
  - b. Nama Anggota/Keahlian : dr. Welly Hartono Ruslim, Sp.PA/Patologi Klinik
  - c. Jumlah Mahasiswa : 2 orang
  - d. Nama Mahasiswa I/NIM : Khalisya Alifia/405220226
  - e. Nama Mahasiswa II/NIM : Vincent Aditya Budi Hartono/405210085
5. Lokasi Kegiatan Penelitian : Panti Lansia Bina Bhakti
6. Luaran yang dihasilkan : Publikasi Jurnal Nasional Terakreditasi
7. Jangka Waktu Pelaksanaan : Periode I (Januari-Juni)
8. Biaya yang disetujui LPPM : Rp 20.800.000

Menyetujui,  
Ketua LPPM



Ir. Jap Tji Beng, MMSI., M.Psi., Ph.D., P.E., M.ASCE  
NIK: 10381047

Jakarta, 23 Juli 2024

Ketua Tim

Dr. dr. Alfred Sutrisno Sim, Sp.BS  
NIK: 10402002

## **RINGKASAN**

Gangguan neurokognitif, khususnya demensia, memengaruhi berbagai fungsi kognitif seperti memori, perhatian, bahasa, pembelajaran, dan pemecahan masalah, yang sebagian besar berdampak pada populasi lansia. Meningkatnya prevalensi demensia, yang diperkirakan mencapai 131 juta kasus pada tahun 2050, menggarisbawahi implikasi sosial dan ekonomi yang signifikan. Penelitian ini menggunakan metode cross-sectional untuk mengevaluasi peran Apolipoprotein A (APOA) dan Apolipoprotein B (APOB) dalam diagnosis dan pencegahan demensia pada populasi lanjut usia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Apolipoprotein A tidak berkorelasi secara signifikan dengan MMSE, menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara APOA dengan fungsi kognitif. Sebaliknya, Apolipoprotein B menunjukkan korelasi negatif signifikan dengan MMSE, menunjukkan bahwa peningkatan APOB berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif. Peningkatan ApoB, terkait dengan peningkatan LDL dan stres oksidatif, berkorelasi dengan penurunan fungsi kognitif, sedangkan ApoA, komponen utama HDL, dikaitkan dengan efek neuroprotektif. Temuan ini menyoroti pentingnya pemantauan profil lipid, termasuk ApoA dan ApoB, dalam mencegah dan menangani demensia pada lansia.

**Kata Kunci:** Apolipoprotein A, Apolipoprotein B, Demensia, Fungsi Kognitif

## DAFTAR ISI

HALAMAN PENGESAHAN PENELITIAN.....	ii
RINGKASAN .....	iii
DAFTAR ISI.....	iv
DAFTAR TABEL .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR GAMBAR .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR LAMPIRAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB I PENDAHULUAN .....	1
1.1    LATAR BELAKANG.....	1
1.2    RUMUSAN MASALAH .....	2
1.3    HIPOTESIS PENELITIAN.....	2
1.4    TUJUAN PENELITIAN .....	2
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1    INSULIN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.2    DIABETES MELITUS .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
2.3    KORELASI INSULIN PUASA DENGAN GULA DARAH PUASA DAN KENDALI HBA1C .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
BAB III METODE PENELITIAN.....	9
3.1    DESAIN PENELITIAN .....	9
3.2    TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN .....	9
3.3    POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN .....	9
3.4    PERKIRAAN BESAR SAMPEL .....	9
3.5    KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI .....	9
3.6    CARA KERJA PENELITIAN .....	10
3.7    VARIABEL PENELITIAN .....	10
3.8    INSTRUMEN PENELITIAN .....	10
3.9    ANALISIS DATA.....	10
BAB IV RINCIAN BIAYA DAN JADWAL .....	11
4.1    JADWAL PELAKSANAAN PENELITIAN.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
4.2    RINCIAN ANGGARAN PENELITIAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
DAFTAR PUSTAKA.....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
LAMPIRAN .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 LATAR BELAKANG

Gangguan neurokognitif atau demensia mempengaruhi berbagai kemampuan kognitif, termasuk memori, perhatian, bahasa, pembelajaran, dan keterampilan pemecahan masalah. Mereka terutama menyerang populasi lanjut usia, menimbulkan kekhawatiran global karena demensia dapat mempengaruhi kemampuan seseorang dalam menjalani aktivitas sehari-hari. Gangguan neurokognitif dapat dikategorikan secara luas menjadi bentuk utama dan ringan, yang sebelumnya dikenal sebagai demensia dan gangguan kognitif ringan, masing-masing.<sup>1-</sup><sup>3</sup> Penyebab gangguan ini beragam, mulai dari faktor genetik, lingkungan, hingga fisiologis, dengan penyakit Alzheimer menjadi yang paling umum. Diagnosis biasanya melibatkan evaluasi klinis menyeluruh, pengujian kognitif menggunakan alat seperti Mini-Mental State Examination (MMSE). Pengobatan saat ini bersifat simtomatik, berfokus pada intervensi farmakologis dan non-farmakologis untuk mengelola dan meredakan gejala.<sup>4,5</sup>

Menurut Organisasi Kesehatan Dunia, data epidemiologi secara signifikan menunjukkan bahwa 35,6 juta lansia menderita gangguan fungsi kognitif pada tahun 2015, menekankan perlunya mengatasi penurunan kognitif pada populasi yang menua. Penelitian tentang gangguan ini pada populasi lansia secara global mengungkapkan campuran variabel demografis, sosioekonomi, dan faktor terkait kesehatan yang mempengaruhi prevalensi dan risikonya.<sup>6</sup> Studi di East Delhi menemukan 33,1% peserta lansia memiliki disfungsi kognitif. (Bhatia et al., 2020) Angka penderita demensia diperkirakan akan meningkat menjadi 131 juta pada tahun 2050 dan akan berdampak pada ekonomi maupun berdampak secara sosial.<sup>7</sup> Di Indonesia terdapat sebanyak 4,2 juta penduduk yang menderita demensia dan prevalensi tertinggi sebanyak > 20% terdapat di pulau Jawa dan Bali.<sup>8</sup>

Banyak faktor risiko kardiovaskular yang dapat dimodifikasi juga dikaitkan dengan risiko demensia yang lebih tinggi, seperti merokok, diabetes, hipertensi, obesitas di usia paruh baya, kurangnya aktivitas fisik, dan kolesterol tinggi.<sup>9,10</sup> Apolipoprotein A (ApoA) dan Apolipoprotein B (ApoB) adalah protein yang terlibat dalam metabolisme lipid dan transportasi kolesterol dalam tubuh. ApoA berfungsi sebagai transport balik yang mengangkut kolesterol dari seluruh tubuh ke hati untuk di ekskresikan sedangkan ApoB berfungsi sebagai transport kolesterol ke seluruh tubuh.<sup>11,12</sup>

Dislipidemia, yang diketahui merupakan faktor risiko terjadinya penyakit kardiovaskular, tampaknya terkait dengan penyakit Alzheimer. Peningkatan kadar kolesterol plasma

merupakan salah satu faktor risiko vaskular dari penyakit Alzheimer sporadic (SAD), sedangkan apolipoprotein B (apoB) yang lebih tinggi pada usia paruh baya – yang mengandung low-density lipoprotein (LDL) dalam darah telah dikaitkan dengan peningkatan risiko pengembangan SAD di kemudian hari. Dengan adanya hubungan antara hiperlipidemia dengan penyakit demensia, tujuan pengobatan pasien dengan hiperlipidemia adalah menurunkan risiko untuk kondisi tersebut. Tatalaksana berfokus pada perubahan gaya hidup pada pasien disamping menggunakan obat-obatan seperti golongan statin. Dengan demikian dapat menurunkan risiko ataupun memperlambat terjadinya suatu insiden penyakit demensia dikemudian hari. <sup>13,14</sup>

## **1.2 RUMUSAN MASALAH**

### **Pernyataan Masalah**

Belum diketahui hubungan antara kadar profil lipid, apolipoprotein A dan B dengan demensia vaskular.

### **Pertanyaan Masalah**

Bagaimana hubungan antara resistensi insulin dengan kendali HbA1c pada kelompok lanjut usia?

## **1.3 HIPOTESIS PENELITIAN**

Terdapat hubungan antara kadar profil lipid, apolipoprotein A dan B dengan demensia vaskular.

## **1.4 TUJUAN PENELITIAN**

Diketuinya hubungan antara kadar profil lipid, apolipoprotein A dan B dengan demensia vaskular.



## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 PROFIL LIPID**

Profil lipid adalah kumpulan tes darah yang berfungsi sebagai alat skrining awal untuk kelainan dalam lipid, seperti kolesterol dan trigliserida. Berdasarkan Konsensus medis saat ini menyatakan bahwa kolesterol yang meningkat, terutama kolesterol lipoprotein densitas rendah (LDL), dan penurunan kolesterol lipoprotein densitas tinggi (HDL), merupakan faktor risiko untuk perkembangan penyakit pembuluh darah otak yang dapat menyebabkan demensia vaskular. Kolesterol LDL dikenal sebagai aterogenik dan telah dikaitkan dengan pembentukan plak di arteri kita. Plak ini menyebabkan aterosklerosis yang merupakan penyebab umum stroke. Kolesterol HDL diyakini memainkan peran perlindungan terhadap perkembangan stroke. Oleh karena itu, kadar HDL kolesterol yang rendah mungkin menjadi indikasi peningkatan risiko penyakit pembuluh darah otak, infarktus serebri, dan demensia vaskular yang ditimbulkan. Berdasarkan hal ini, sebagian besar penelitian yang menilai profil lipid menggunakannya sebagai istilah kolektif untuk kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL, dan kolesterol total dalam darah. Ini juga adalah praktik umum dan potensial bagi penelitian ini untuk menyelidiki keberadaan peningkatan atau kombinasi faktor lipid abnormal, seperti hiperlipidemia, yang merupakan istilah umum untuk kadar lipid yang tinggi dalam darah.<sup>15,16</sup>

Diketahui juga bahwa individu dengan hiperlipidemia berisiko lebih tinggi untuk mengembangkan penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis. Namun, penelitian baru juga sedang meneliti pengukuran kolesterol total dan trigliserida dalam profil lipid. Pengukuran kolesterol total sendirian telah digunakan dalam beberapa penelitian sebagai indeks dislipidemia dan risiko penyakit pembuluh darah otak relatif, dalam studi korelasi dan prediksi. Di sisi lain, beberapa penelitian juga menemukan bahwa pasien dengan stroke iskemik non-kardioembolik memiliki kadar serum trigliserida yang lebih tinggi secara meyakinkan daripada individu sehat. Hal ini menarik karena saat ini tidak ada pedoman yang mencakup penilaian kadar trigliserida dalam profil lipid sebagai alat diagnostik atau bahkan stratifikasi risiko stroke.<sup>17,18</sup>

Hipertrigliseridemia, kondisi medis yang ditandai oleh kadar trigliserida yang tinggi dalam darah, telah terbukti memiliki hubungan yang lebih kuat dengan perkembangan infarktus lakunar - sebuah wilayah subkortikal otak - daripada subjenis stroke lainnya seperti kardioembolik atau aterosklerosis arteri besar, yang sudah lama diidentifikasi dengan

kolesterol LDL tinggi. Studi ini memperluas pemikiran kritis kita untuk juga memasukkan trigliserida dalam penilaian profil lipid untuk tanda-tanda penyakit pembuluh darah otak dan demensia vaskular yang timbul.<sup>19,20</sup>

Demensia vaskular merujuk pada penurunan kognitif yang disebabkan oleh aliran darah cerebral yang berkurang, yang menghasilkan stroke atau perubahan iskemik dalam otak. Profil lipid telah ditemukan berperan penting dalam patogenesis demensia vaskular. Sebagai contoh, tingginya kadar kolesterol total dan kolesterol lipoprotein densitas rendah, yang disebut "kolesterol jahat", telah dikaitkan dengan peningkatan risiko demensia vaskular, sedangkan kadar kolesterol lipoprotein densitas tinggi yang rendah, "kolesterol baik", telah terbukti memiliki efek serupa. Hubungan antara profil lipid dan demensia vaskular dapat dijelaskan oleh proses aterosklerosis, di mana penumpukan plak kolesterol di dinding arteri menyebabkan penyempitan progresif dari lumen dan mengganggu aliran darah. Di otak, hal ini dapat menyebabkan hipoperfusi kronis, mengarah pada perkembangan penyakit pembuluh darah kecil, mikroinfark, dan lesi materi putih - yang semuanya erat terkait dengan timbulnya demensia vaskular. Selain itu, karena kadar kolesterol dapat dimodifikasi oleh diet, olahraga, dan obat-obatan, penanganan hiperkolesterolemia telah menjadi strategi penting bukan hanya untuk pencegahan primer penyakit kardiovaskular, seperti serangan jantung dan stroke, tetapi juga untuk pencegahan demensia vaskular.<sup>21,22</sup>

Terapi yang umum digunakan untuk mengurangi kolesterol, seperti statin, telah terbukti tidak hanya mengurangi risiko stroke dan infark miokard, tetapi juga menurunkan kemungkinan mengembangkan demensia vaskular. Apolipoprotein A adalah komponen struktural penting dari lipoprotein densitas tinggi dan telah terlibat dalam transportasi kolesterol balik dari jaringan perifer kembali ke hepar. Tingginya kadar apolipoprotein A telah ditemukan melindungi terhadap perkembangan sejumlah penyakit kardiovaskular - termasuk aterosklerosis dan serangan jantung - dan demensia vaskular. Di sisi lain, apolipoprotein B adalah lipoprotein utama yang ditemukan pada lipoprotein densitas rendah dan memainkan peran penting dalam transportasi lipid ke dinding arteri. Sejauh ini, hanya sedikit penelitian yang dilakukan mengenai hubungan antara apolipoprotein B dan demensia vaskular, dengan satu penelitian kecil yang diterbitkan pada tahun 2017 yang menemukan korelasi signifikan antara tingginya kadar serum apolipoprotein B dan risiko mengembangkan demensia vaskular di kemudian hari. Namun, bukti lebih lanjut masih diperlukan untuk menetapkan apolipoprotein B sebagai penanda diagnostik yang dapat diandalkan untuk jenis demensia ini.<sup>23,24</sup>

## 2.2 APOLIPOPROTEIN A

Apolipoprotein A adalah komponen protein utama dari lipoprotein densitas tinggi (HDL) dalam plasma. Dalam hal struktur, apolipoprotein A adalah protein panjang, berbentuk S yang mengandung 299 asam amino. Ini diklasifikasikan sebagai apolipoprotein anti-aterogenik, yang berarti itu mencegah pembentukan plak aterosklerotik di pembuluh darah. Hal ini disebabkan karena apolipoprotein A merupakan koenzim yang diperlukan untuk enzim lecithin-kolesterol acyltransferase (LCAT). Fungsi utama LCAT adalah mengubah kolesterol bebas dalam plasma menjadi ester kolesterol. Proses ini penting untuk pembentukan partikel HDL yang matang, karena ester kolesterol ditransfer dari lapisan luar membran kaya kolesterol ke inti partikel HDL, menyebabkannya membesar dan menjadi berbentuk bulat. Dengan mengaktifkan LCAT, apolipoprotein A mempromosikan efleksi kolesterol dari jaringan dan makrofag serta transfernya ke hati, di mana kolesterol tersebut entah dipecahkan atau disekresi kembali ke usus sebagai bagian dari asam empedu. Oleh karena itu, apolipoprotein A memainkan peran utama dalam transportasi balik kolesterol, proses di mana kolesterol yang terakumulasi dalam jaringan perifer dikembalikan ke hati untuk diekskresikan. Meningkatkan transportasi balik kolesterol adalah salah satu tujuan utama terapi terhadap aterosklerosis, karena mengurangi jumlah kolesterol pembentuk plak di pembuluh darah.<sup>25,26</sup>

Secara struktural, partikel HDL ditandai oleh heterogenitasnya, karena mereka bervariasi dalam ukuran, bentuk, dan komposisi lipid dan protein. Ini terutama karena komposisi partikel HDL sangat dinamis dan berubah sebagai respons terhadap lingkungan sekitarnya. Misalnya, partikel HDL pra-beta kecil terbentuk selama tahap awal biogenesis HDL, ketika apolipoprotein A mengambil kolesterol bebas dari sel perifer. Partikel HDL yang matang, yang lebih besar dan memiliki bentuk bulat, mengandung jumlah besar ester kolesterol di intinya dan merupakan pembawa utama kolesterol dalam plasma. Karena kolesterol lebih ringan dari lipid dalam partikel HDL, sulit bagi ester kolesterol untuk tenggelam ke inti partikel dan diesterifikasi oleh LCAT di permukaannya. Sebagai contoh, studi terbaru menggunakan protein CatB dari parasit *Toxoplasma gondii* sebagai sistem model telah mengidentifikasi kantong ikatan lipid pada permukaan protein yang penting untuk stabilitas dan fungsinya. Penerapan biologi struktural pada penelitian lipid telah memperluas peluang untuk desain obat rasional dan penemuan yang dibantu komputer, dengan tujuan menciptakan perawatan yang lebih efektif dan terarah untuk penyakit kardiovaskular seperti aterosklerosis.<sup>20,27,28</sup>

Sebaliknya, beberapa penelitian telah menyarankan bahwa tingkat apolipoprotein A yang lebih tinggi berkaitan dengan risiko rendah terhadap demensia vaskular. Sebagai contoh,

sebuah studi prospektif pada tahun 2002 oleh van Dijk dkk. meneliti hubungan antara profil lipid, apolipoprotein, dan demensia vaskular. Hasilnya menunjukkan bahwa tingkat apolipoprotein A yang lebih tinggi terkait dengan risiko terendah terhadap demensia vaskular. Penyesuaian model risiko tertentu tidak mengubah asosiasi tersebut, menunjukkan bahwa apolipoprotein A secara akurat merupakan faktor risiko independen untuk demensia vaskular. Karena hanya subjenis tertentu dari demensia yang mungkin memiliki hubungan yang kuat dengan apolipoprotein A, dan bahwa ini dapat muncul dalam hubungan komorbid dengan subjenis lain seperti penyakit Alzheimer, ini membuat pengukuran apolipoprotein A menjadi alat diagnostik yang lebih potensial untuk demensia daripada pengujian lipid umum.<sup>29,30</sup>

### **2.3 APOLIPOPROTEIN B**

Apolipoprotein B adalah apolipoprotein utama dari lipoprotein densitas rendah (LDL), lipoprotein densitas sangat rendah (VLDL), dan lipoprotein densitas menengah dan bertanggung jawab untuk transportasi kolesterol dan lemak lainnya melalui darah. Mengingat bahwa ia ditemukan pada partikel aterogenik dan penting untuk penyerapan kolesterol oleh sel, ia memiliki peran utama dalam pembentukan plak aterosklerotik. Aterosklerosis adalah penyakit di mana bagian dalam arteri menyempit karena penumpukan plak. Yang terakhir umumnya terdiri dari kolesterol, zat lemak lainnya, jaringan serat, dan kalsifikasi. Aterosklerosis dipicu oleh kadar kolesterol yang tinggi dan merupakan jenis arteriosklerosis, yang merupakan istilah umum untuk pengerasan arteri. Kadar kolesterol yang tinggi dalam darah dapat menyebabkan penumpukan kolesterol dalam dinding arteri, dan oleh karena itu kolesterol dianggap sebagai bagian utama dari proses aterogenik. Selain itu, diyakini memainkan berbagai peran dalam memprovokasi penyempitan progresif pembuluh darah, menjadikannya sebagai penghubung utama antara gangguan lipid dan pembentukan ateroma. Sebagai contoh, ia memfasilitasi penempelan monosit ke endotelium, endotelium adalah struktur sel yang melapisi permukaan interior pembuluh darah. Selain itu, terlibat dalam pembentukan sel busa, yang merupakan makrofag yang telah penuh dengan kolesterol dan oleh karena itu dianggap sebagai tanda berkembangnya ateroma. Selanjutnya, penelitian terbaru telah mengusulkan bahwa situs urutan asam amino, yang bertanggung jawab atas pengenalan LDL dalam endositosis bermediasi reseptor (proses di mana sel menyerap molekul dari cairan ekstraseluler), tampaknya mengatur kemampuan LDL untuk memulai proliferasi sel otot polos dalam dinding pembuluh darah. Yang terakhir ini penting karena proliferasi sel otot ini menebal dinding dan mengurangi ukuran lumen pembuluh.<sup>31-33</sup>

Apolipoprotein B telah ditemukan meningkat dalam serum pasien dengan demensia vaskular dibandingkan dengan kontrol sehat. Ini juga telah ditemukan meningkat di pembuluh darah otak subjek dengan demensia vaskular, menunjukkan bahwa kondisi ini terkait dengan metabolisme lipid yang abnormal. Tingkat Apolipoprotein B yang meningkat diyakini mempromosikan pembentukan plak aterosklerotik di pembuluh darah otak. Ini adalah kondisi yang disebut aterosklerosis serebral dan diketahui terhubung dengan demensia vaskular. Aterosklerosis adalah kondisi di mana pembuluh darah otak menyempit akibat penumpukan material berlemak, waspada. Material ini mengandung lipoprotein yang mengandung Apolipoprotein B seperti lipoprotein densitas rendah. Ketika pembuluh darah menyempit dan aliran darah berkurang, risiko iskemia/stroke meningkat. Aliran darah serebral yang berkurang dan hipoksia ini dapat menyebabkan perubahan neurodegeneratif yang diamati dalam demensia vaskular. Neuron sangat sensitif terhadap kerusakan iskemik dan sebagai hasil dari stroke, demensia vaskular dengan onset tiba-tiba dapat terjadi. Selain itu, kerusakan iskemik yang disebabkan oleh aliran darah serebral yang berkurang mempromosikan proses neurodegeneratif kronis yang terkait dengan demensia vaskular.<sup>31,34</sup>

Apolipoprotein B diyakini memainkan peran kunci dalam aterosklerosis dan perkembangan demensia vaskular. Selain itu, studi telah menemukan bahwa individu dengan tingkat protein yang ditingkatkan berisiko tinggi mengembangkan bentuk demensia ini di kemudian hari. Penelitian ini telah menyarankan bahwa, di masa depan, Apolipoprotein B dapat digunakan sebagai penanda diagnostik untuk demensia vaskular. Penting juga untuk dicatat bahwa hiperlipidemia adalah faktor risiko yang dapat diobati penting untuk aterosklerosis serebral dan oleh karena itu, demensia vaskular juga. Pedoman saat ini merekomendasikan bahwa kombinasi modifikasi diet dan obat penurun lipid harus digunakan pada mereka dengan peningkatan Apolipoprotein B yang didiagnosis untuk mengurangi risiko demensia vaskular. Hal ini didukung oleh sebuah studi yang dilakukan oleh Slieter dkk, di mana ditemukan bahwa ketaatan tinggi terhadap pola makan gaya Mediterania dengan lemak jenuh rendah dan lemak tak jenuh tinggi mengarah pada risiko demensia yang lebih rendah. Ini termasuk penyakit Alzheimer dan demensia vaskular.<sup>32,35</sup>

#### **2.4 HUBUNGAN PROFIL LIPID, APOLIPOPROTEIN A, APOLIPOPROTEIN B DENGAN DEMENSIA VASKULAR**

Inflamasi dan stres oksidatif adalah beberapa jalur potensial yang mungkin menghubungkan profil lipid, apolipoprotein, dan demensia vaskular. Tingginya kadar lipid serum dapat menyebabkan cedera endotel, sedangkan apolipoprotein A, apolipoprotein B, dan enzim

terkait dapat menghasilkan jumlah yang cukup besar dari spesies oksigen reaktif melalui proses metabolisme lipid, dan ini dapat menyebabkan neuroinflamasi dan stres oksidatif. Aktivasi mikroglia dan astrosit oleh deposit produk peroksidasi lipid mungkin memicu produksi dan pelepasan sitokin dan kemokin yang berbeda, dan ini akan menyebabkan reaksi inflamasi dalam sistem saraf pusat. Sebagai antioksidan endogen yang kuat, telah terbukti bahwa apolipoprotein A memiliki kapasitas untuk mencegah oksidasi lipid. Ketika apolipoprotein A bereaksi dengan lipid peroksida, itu akan menghasilkan lipid hidroperoksida dan apolipoprotein A berubah menjadi konformasi dengan konten heliks yang lebih rendah. Namun, generasi lipid hidroperoksida dapat secara dramatis ditekan oleh apolipoprotein A selama proses tersebut. Akibatnya, relatif mudah bagi lipoprotein densitas tinggi untuk menghilangkan lipid hidroperoksida dan ini dapat melindungi neuron, astrosit, dan bahkan sel endotel dalam sistem saraf pusat dari stres oksidatif. Untuk apolipoprotein B, telah ditemukan bahwa imunoreaktivitas apolipoprotein B berkolokalisasi dengan protein prekursor amiloid dalam plak senil pada otak penyakit Alzheimer. Penemuan ini menunjukkan bahwa apolipoprotein B mungkin terlibat dalam transportasi protein prekursor amiloid dan peptida  $\beta$ -amiloid terkait dari darah ke otak. Juga, tim peneliti menemukan bahwa lipoprotein sangat berdensitas rendah, yang strukturnya analog dengan apolipoprotein B, dapat merangsang sekresi peptida  $\beta$ -amiloid dari sel neuroglioma in vitro. Observasi ini menunjukkan bahwa keberadaan apolipoprotein B dalam cairan serebrospinal mungkin meningkatkan risiko penyakit Alzheimer dan demensia vaskular karena peptida  $\beta$ -amiloid bersifat sitotoksik dan telah dianggap sebagai faktor penting yang dapat menyebabkan kematian sel saraf dalam penyakit Alzheimer.<sup>36-38</sup>

## **BAB III METODE PENELITIAN**

### **3.1 DESAIN PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian analitik dengan desain *cross sectional*.

### **3.2 TEMPAT DAN WAKTU PENELITIAN**

Penelitian ini dilaksanakan di **Panti Lansia Bina Bhakti** pada bulan **April 2024**

### **3.3 POPULASI DAN SAMPEL PENELITIAN**

#### **Populasi Target**

Populasi target dalam penelitian ini adalah kelompok lanjut usia

#### **Populasi Terjangkau**

Populasi terjangkau dalam penelitian ini adalah kelompok lanjut usia pada Panti Lansia Bina Bhakti

#### **Sampel Penelitian**

Sampel penelitian merupakan bagian dari populasi terjangkau yang memenuhi kriteria inklusi

#### **Teknik Pengambilan Sampel**

Pemilihan sampel dilakukan secara *total sampling*

### **3.4 PERKIRAAN BESAR SAMPEL**

Perkiraan besar sampel pada penelitian ini adalah 70 sampel

### **3.5 KRITERIA INKLUSI DAN EKSKLUSI**

#### **Kriteria Inklusi**

Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah :

- Berusia >60 tahun baik laki-laki maupun perempuan
- Bersedia mengikuti penelitian dengan menandatangani *informed consent*

#### **Kriteria Eksklusi**

Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah :

- Pasien dengan gangguan jiwa
- Pasien yang tidak dapat berbahasa Indonesia
- Pasien yang menolak menjadi sampel penelitian

### **3.6 CARA KERJA PENELITIAN**

Penelitian ini dilakukan oleh dua orang peneliti setelah meminta izin dari kepala Panti Lansia Santa Anna dan meminta *informed consent* dari para responden. Penelitian ini dibantu oleh beberapa petugas yang berada di panti tersebut. Pertama-tama, peneliti menanyakan kesediaan dari responden yang telah memenuhi kriteria inklusi, yaitu berusia >60 tahun untuk ikut dalam penelitian ini. Setelah responden bersedia untuk mengikuti penelitian ini, responden diminta untuk menandatangani formulir *informed consent*. Langkah selanjutnya mengisi seluruh variabel yang berada dalam kuesioner (anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang). Pemeriksaan fisik dan pemeriksaan penunjang dilakukan oleh tim dokter peneliti dan tim kesehatan Universitas Tarumanagara

### **3.7 VARIABEL PENELITIAN**

#### **Variabel bebas**

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah tingkat gangguan demensia (yang diukur menggunakan *Mini Mental State Examination*)

#### **Variabel tergantung**

Variabel tergantung dalam penelitian ini adalah Apolipoprotein B, Apolipoprotein A, dan Ratio ApoB/ApoA

### **3.8 INSTRUMEN PENELITIAN**

Instrumen yang diperlukan pada penelitian ini terdiri dari formulir pemeriksaan, *informed consent*, alat bahan habis pakai untuk pengambilan darah, dan lainnya.

### **3.9 ANALISIS DATA**

Analisis data penelitian ini terbagi menjadi 2 yaitu analisis data deskriptif dan analisis data analitik.



## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### HASIL

Tabel karakteristik dasar responden penelitian ini menggambarkan profil dari 93 responden yang berpartisipasi dalam penelitian di Panti Werdha Bina Bhakti. Rata-rata usia responden adalah 74.19 tahun dengan standar deviasi 7.9 tahun, dan median usia 75 tahun dengan rentang usia antara 61 hingga 97 tahun. Sebagian besar responden adalah perempuan, berjumlah 77 orang (82.8%), sedangkan laki-laki hanya 16 orang (17.2%). Rata-rata kadar Apolipoprotein B adalah 93.2 mg/dL dengan standar deviasi 12.55 mg/dL, median 93 mg/dL, dan rentang antara 38 hingga 125 mg/dL. Rata-rata kadar Apolipoprotein A adalah 155.59 mg/dL dengan standar deviasi 15.66 mg/dL, median 154 mg/dL, dan rentang antara 115 hingga 199 mg/dL. Rasio Apolipoprotein B/Apolipoprotein A memiliki rata-rata 0.6 dengan standar deviasi 0.09, median 0.6, dan rentang antara 0.32 hingga 0.94. Skor MMSE menunjukkan rata-rata 17.72 dengan standar deviasi 9.55, median 18, dan rentang skor antara 0 hingga 30. Berdasarkan skor MMSE, 36 responden (38.7%) memiliki fungsi kognitif normal, sementara 57 responden (61.3%) mengalami gangguan kognitif. Hasil karakteristik dasar responden penelitian terjadi dalam Tabel 1.

**Tabel. 1 Hasil Karakteristik Dasar Responden Penelitian**

Parameter	Kategori	N (%)	Mean (SD)	Med (Min-Max)
Usia			74.19 (7.9)	75 (61-97)
Jenis Kelamin	Laki-Laki	16 (17.2)		
	Perempuan	77 (82.8)		
Apolipoprotein B			93.2 (12.55)	93 (38-125)
Apolipoprotein A			155.59 (15.66)	154 (115-199)
Rasio ApoB/ApoA			0.6 (0.09)	0.6 (0.32-0.94)
MMSE			17.72 (9.55)	18 (0-30)
	Normal	36 (38.7)		
	Gangguan Kognitif	57 (61.3)		

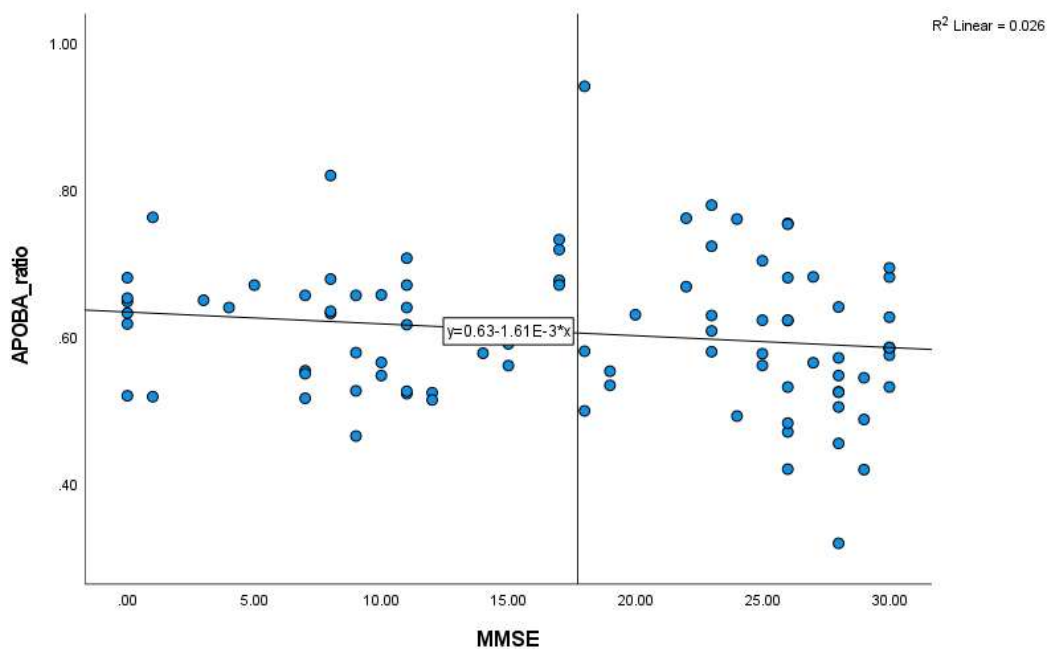
Hasil analisis dengan Spearman-rho pada 93 responden menunjukkan beberapa korelasi antara apolipoprotein B (Apo B), apolipoprotein A (Apo A), rasio apolipoprotein B/Apolipoprotein A (Ratio ApoB/ApoA), dan skor Mini Mental State Examination (MMSE) pada kelompok lanjut usia di Panti Werdha Bina Bhakti. Apolipoprotein B (Apo B) memiliki korelasi positif

yang signifikan dengan rasio ApoB/ApoA, dengan koefisien korelasi 0.717 ( $p < 0.001$ ). Ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar Apo B berkorelasi erat dengan peningkatan rasio ApoB/ApoA. Selain itu, Apo B menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan MMSE, dengan koefisien korelasi -0.271 ( $p = 0.009$ ). Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar Apo B berkaitan dengan penurunan skor MMSE, yang mengindikasikan penurunan fungsi kognitif. Apolipoprotein A (Apo A) memiliki korelasi positif yang tidak signifikan dengan Apo B, dengan koefisien korelasi 0.102 ( $p = 0.33$ ). Sebaliknya, Apo A menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan rasio ApoB/ApoA, dengan koefisien korelasi -0.549 ( $p < 0.001$ ). Ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar Apo A berkorelasi dengan penurunan rasio ApoB/ApoA. Korelasi antara Apo A dan MMSE tidak signifikan, dengan koefisien korelasi 0.039 ( $p = 0.709$ ), menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara kadar Apo A dan fungsi kognitif pada kelompok ini. Rasio ApoB/ApoA menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan MMSE, dengan koefisien korelasi -0.240 ( $p = 0.021$ ). Ini menunjukkan bahwa peningkatan rasio ApoB/ApoA berkorelasi dengan penurunan skor MMSE, yang mengindikasikan penurunan fungsi kognitif pada kelompok lanjut usia ini. (Tabel 2 dan Gambar 1)

**Tabel 2. Korelasi Antara Apolipoprotein B, Apolipoprotein A, dan Ratio Keduanya dengan Pemeriksaan *Mini Mental State Examination* pada Kelompok Lanjut Usia di Panti Werdha Bina Bhakti**

			Apo B	Apo A	Ratio ApoB/Apo A	MMSE
Spearman's rho	Apo B	Correlation Coefficient	1	0.102	.717**	-.271**
		Sig. (2-tailed)	.	0.33	<0.001	0.009
		N	93	93	93	93
	Apo A	Correlation Coefficient	0.102	1	-.549**	0.039
		Sig. (2-tailed)	0.33	.	<0.001	0.709
		N	93	93	93	93
	Ratio ApoB/Apo A	Correlation Coefficient	.717**	-.549**	1	-.240*
		Sig. (2-tailed)	<0.001	<0.001	.	0.021
		N	93	93	93	93
	MMSE	Correlation Coefficient	-.271**	0.039	-.240*	1
		Sig. (2-tailed)	0.009	0.709	0.021	.
		N	93	93	93	93

** Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).		
* Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).		



**Gambar 1. Scatter Plot Korelasi antara Ratio ApoB dan ApoA dengan MMSE**

## PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa Apolipoprotein B (Apo B) memiliki korelasi positif yang signifikan dengan rasio ApoB/ApoA, yang menandakan bahwa peningkatan kadar Apo B berkorelasi erat dengan peningkatan rasio ApoB/ApoA. Selain itu, Apo B menunjukkan korelasi negatif yang signifikan dengan MMSE, yang menjelaskan bahwa peningkatan kadar Apo B berkaitan dengan penurunan skor MMSE, yang mengindikasikan penurunan fungsi kognitif. Penelitian yang dilakukan oleh Pokharel dkk. (2019) dan Martin et al., (2024) menunjukkan bahwa tingkat ApoB yang lebih tinggi berkaitan dengan penurunan kognitif yang lebih besar, terutama pada fungsi eksekutif.<sup>39,40</sup> Selain itu, studi yang dilakukan oleh Tian dkk. (2019) dan Gong dkk. (2022) menunjukkan bahwa ApoB/ApoA telah terbukti menjadi prediktor kuat terhadap risiko kardiovaskular. Dengan mengingat efek aterogenik dari apolipoprotein ini, rasio ApoB/ApoA yang lebih tinggi mungkin mengindikasikan efek aterogenik yang lebih besar secara keseluruhan yang dikaitkan dengan risiko demensia yang lebih besar.<sup>41,42</sup>

Peningkatan kadar kolesterol dalam sirkulasi dapat meningkatkan aterosklerosis dan penyakit kardiovaskular. Aterosklerosis adalah penyakit progresif pada arteri otot berukuran besar dan sedang, ditandai dengan peningkatan lesi yang disebut plak fibrosa yang mengganggu lumen pembuluh darah dan mengganggu aliran darah. Aterosklerosis adalah penyebab utama penyakit CVD. Ciri khas aterosklerosis adalah retensi low-density lipoprotein (LDL) yang kaya kolesterol dan lipoprotein lain yang mengandung apoB di dalam dinding arteri. ApoB adalah komponen struktural utama lipoprotein aterogenik. Pengukuran apoB serum mencerminkan konsentrasi partikel LDL-C total, lipoprotein densitas menengah (IDL-C), VLDL-C, dan lipoprotein(a) (Lp(a)) karena setiap partikel mengandung tepat satu molekul apoB100. Oleh karena itu, ApoB mewakili ukuran langsung dari total partikel aterogenik dalam sirkulasi yang dapat memasuki dinding arteri, dan merupakan ukuran yang lebih akurat mengenai risiko yang ditimbulkan oleh partikel-partikel ini dibandingkan massa kolesterol yang dikandungnya, diperkirakan dengan kolesterol LDL atau kolesterol non-HDL. Dengan demikian, apoB dapat dianggap sebagai alat yang ampuh untuk menilai status lipid aterogenik.<sup>43-45</sup> Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Jason Wee et al, bahwa peningkatan total kolesterol sendiri setiap 1 mmol/L berkaitan dengan peningkatan kejadian demensia sebanyak 5%.<sup>18</sup> Berdasarkan penelitian Ying Zhu et al juga memaparkan bahwa peningkatan kolesterol total dan trigliserida berkaitan dengan peningkatan risiko demensia.<sup>46</sup>

Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa korelasi antara Apo A dan MMSE tidak signifikan, yang mengindikasikan tidak ada hubungan yang jelas antara kadar Apo A dan fungsi kognitif. Penelitian yang dilakukan oleh Saczynski dkk (2007), Slot dkk (2017), dan Tynkkynen dkk (2016) menunjukkan bahwa konsentrasi apoA1 plasma yang lebih tinggi berkaitan dengan risiko demensia yang lebih rendah.<sup>47-49</sup> Hal ini dapat terjadi karena Apolipoprotein A-I (apo A-I) adalah protein permukaan utama HDL-C, yang dikaitkan dengan risiko penyakit kardiovaskular (CVD) yang lebih rendah. Agregasi peptida amiloid-beta diketahui sebagai ciri khas patogenesis penyakit alzheimer, dan apo A-I memiliki efek neuroprotektif dengan membentuk kompleks dengan peptida amiloid-beta, sehingga mengubah kemampuan agregasi dan neurodegeneratifnya.<sup>50,51</sup>

Menurut penelitian yang dilakukan oleh Xu dkk. (2022), Karjalainen dkk. (2020), dan Churashova dkk. (2021), apolipoprotein A (ApoA) memiliki peran yang sangat penting dalam metabolisme lipid dan kesehatan kardiovaskular, termasuk penyakit demensia. ApoA merupakan komponen utama dari lipoprotein densitas tinggi (HDL) yang berperan sebagai

transport kolesterol balik, sebuah proses esensial untuk menjaga homeostasis kolesterol dan mencegah aterosklerosis. <sup>52-54</sup>

Apolipoprotein, dan rasionya, mungkin merupakan penanda penting untuk demensia dan dengan demikian dapat digunakan untuk menentukan terapi yang tepat dalam pengobatan hiperlipidemia. Pemeriksaan rutin profil lipid dengan memasukkan apolipoprotein, bersama dengan sifat lipid lainnya, dan manajemen lipid harus dipertimbangkan dan dimasukkan dalam strategi pencegahan dan pengurangan risiko terjadinya demensia. <sup>42</sup>

## **BAB V**

### **KESIMPULAN**

Penelitian ini menunjukkan bahwa Apolipoprotein B memiliki signifikansi yang lebih tinggi dalam hubungannya dengan demensia atau penurunan fungsi kognitif. Sedangkan Apolipoprotein tidak berkorelasi secara signifikan dengan MMSE, yang menunjukkan bahwa tidak ada hubungan yang jelas antara kadar Apo A dan fungsi kognitif. Profil lipid yang mencakup pemeriksaan Apolipoprotein A dan B dapat memberikan wawasan tambahan yang berharga dalam menilai risiko aterosklerotik, serta membantu dalam pencegahan demensia secara lebih efektif. Penelitian ini menyoroti pentingnya pemeriksaan Apolipoprotein A dan B dalam praktik klinis untuk meningkatkan upaya skrining, sehingga dapat memberikan strategi pencegahan dan manajemen risiko penyakit demensia, terutama pada populasi lanjut usia.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Shen C, Liu C, Qiu A. Metabolism-related brain morphology accelerates aging and predicts neurodegenerative diseases and stroke: a UK Biobank study. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2023 Jun 29;13(1):233. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41398-023-02515-1>
2. Rasmussen KL, Frikke-Schmidt R. The current state of apolipoprotein E in dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2024 Apr;35(2):78–84.
3. Cao Q, Tan CC, Xu W, Hu H, Cao XP, Dong Q, et al. The Prevalence of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1157–66.
4. Emmady PD, Schoo C, Tadi P. Major Neurocognitive Disorder (Dementia). *StatPearls*. 2024.
5. Ezkurdia A, Ramírez MJ, Solas M. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Focus on Insulin Resistance. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 22;24(5):4354. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4354>
6. Mkhitarian EA, Vorobieva NM, Tkacheva ON, Kotovskaya Y V., Koberskaya NN, Selezneva E V., et al. The prevalence of cognitive impairment and their association with socioeconomic, demographic and anthropometric factors and geriatric syndromes in people over 65 years of age: data from the Russian epidemiological study EVKALIPT. *Neurol Neuropsychiatry, Psychosom* [Internet]. 2022 Jun 20;14(3):44–53. Available from: <https://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/1823>
7. Shin JH. Dementia Epidemiology Fact Sheet 2022. *Ann Rehabil Med*. 2022;46(2):53–9.
8. Farina N, Jacobs R, Turana Y, Fitri FI, Schneider M, Theresia I, et al. Comprehensive measurement of the prevalence of dementia in low- and middle-income countries: STRiDE methodology and its application in Indonesia and South Africa. *BJPsych Open*. 2023;9(4):1–7.
9. Zhang YR, Xu W, Zhang W, Wang HF, Ou YN, Qu Y, et al. Modifiable risk factors for incident dementia and cognitive impairment: An umbrella review of evidence. *J Affect Disord*. 2022 Oct;314:160–7.
10. Ranson JM, Rittman T, Hayat S, Brayne C, Jessen F, Blennow K, et al. Modifiable risk factors for dementia and dementia risk profiling. A user manual for Brain Health Services-part 2 of 6. *Alzheimers Res Ther*. 2021 Oct;13(1):169.
11. Farzam K, Zubair M, Senthilkumaran S. Lipoprotein A. *StatPearls*. 2024.

12. Devaraj S, Semaan JR, Jialal I. Biochemistry, Apolipoprotein B. StatPearls. 2024.
13. Willeit P, Yeang C, Moriarty PM, Tschiderer L, Varvel SA, McConnell JP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol corrected for lipoprotein(A) cholesterol, risk thresholds, and cardiovascular events. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(23).
14. Picard C, Nilsson N, Labonté A, Auld D, Rosa-Neto P, Ashton NJ, et al. Apolipoprotein B is a novel marker for early tau pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2022 May 29;18(5):875–87. Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.12442>
15. Hupe J, Worthmann H, Ravenberg KK, Grosse GM, Ernst J, Haverich A, et al. Interplay between driveline infection, vessel wall inflammation, cerebrovascular events and mortality in patients with left ventricular assist device. *Sci Rep.* 2023;13(1):1–13.
16. Yu JH, Han K, Park S, Cho H, Lee DY, Kim JW, et al. Incidence and risk factors for dementia in type 2 diabetes mellitus: A nationwide population-based study in Korea. *Diabetes Metab J.* 2020;44(1):113–24.
17. Fan SM, Chiu PY, Liu CH, Liao YC, Chang H Te. Predictive value of hypercholesterolemia, vegetarian diet, and hypertension for incident dementia among elderly Taiwanese individuals with low educational levels. *Ther Adv Chronic Dis.* 2023;14:1–12.
18. Wee J, Sukudom S, Bhat S, Marklund M, Peiris NJ, Hoyos CM, et al. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit* [Internet]. 2023 Jan 8;15(1). Available from: <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dad2.12395>
19. Jocher BM, Schilling JD, Fischer I, Nakajima T, Wan F, Tanaka Y, et al. Acute kidney injury post-heart transplant: An analysis of peri-operative risk factors. *Clin Transplant.* 2021;35(6):1–8.
20. Chua XY, Torta F, Chong JR, Venketasubramanian N, Hilal S, Wenk MR, et al. Lipidomics profiling reveals distinct patterns of plasma sphingolipid alterations in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Alzheimer's Res Ther.* 2023;15(1):1–16.
21. Abdelnour LH, Abdalla ME, Elhassan S, Kheirleiseid EAH. Diabetes, hypertension, smoking, and hyperlipidemia as risk factors for spontaneous cervical artery dissection: Meta-analysis of case-control studies. *Curr J Neurol.* 2022;21(3):183–93.
22. Xie P, Kancherla K, Chandramohan S, Braidy N, Chan EKW, Xu YH, et al. Involvement of single nucleotide polymorphisms of junction adhesion molecule with



- small vessel vascular dementia. *Aging Med.* 2023;6(4):347–52.
23. Brain J, Greene L, Tang EYH, Louise J, Salter A, Beach S, et al. Cardiovascular disease, associated risk factors, and risk of dementia: An umbrella review of meta-analyses. *Front Epidemiol.* 2023;3(February):1–14.
  24. Peters R, Peters J, Booth A, Anstey KJ. Trajectory of blood pressure, body mass index, cholesterol and incident dementia: Systematic review. *Br J Psychiatry.* 2020;216(1):16–28.
  25. Barbagelata L, Masson W, Corral P, Lavallo-Cobo A, Nogueira JP, Diez GR. Relationship between lipoprotein(a) levels, cardiovascular outcomes and death in patients with chronic kidney disease: a systematic review of prospective studies. 2023;
  26. Lampsas S, Xenou M, Oikonomou E, Pantelidis P, Lysandrou A, Sarantos S, et al. Lipoprotein(a) in Atherosclerotic Diseases: From Pathophysiology to Diagnosis and Treatment. *Molecules.* 2023;28(3).
  27. Ugovšek S, Šebeštjen M. Lipoprotein(A)—the crossroads of atherosclerosis, atherothrombosis and inflammation. *Biomolecules.* 2022;12(1):1–14.
  28. Lu Y, Cui X, Zhang L, Wang X, Xu Y, Qin Z, et al. The Functional Role of Lipoproteins in Atherosclerosis: Novel Directions for Diagnosis and Targeting Therapy. *Aging Dis.* 2022;13(2):491–520.
  29. Wei G, Huang N, Li M, Guan F, Chen L, Liao YY, et al. Tetrahydroberberine alleviates high-fat diet-induced hyperlipidemia in mice via augmenting lipoprotein assembly-induced clearance of low-density lipoprotein and intermediate-density lipoprotein. *Eur J Pharmacol.* 2024;
  30. Lee CK, Liao CW, Meng SW, Wu WK, Chiang JY, Wu MS. Lipids and Lipoproteins in Health and Disease: Focus on Targeting Atherosclerosis. *Biomedicines.* 2021;
  31. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein b and cardiovascular disease: Biomarker and potential therapeutic target. *Metabolites.* 2021;11(10).
  32. Salih KJ. The major pathways of lipids (triglyceride and cholesterol) and lipoprotein metabolism. *Zanco J Pure Appl Sci.* 2021;33(4).
  33. Chen L, Chen XW, Huang X, Song BL, Wang Y, Wang Y. Regulation of glucose and lipid metabolism in health and disease. *Sci China-life Sci.* 2019;
  34. Gunawan AD, Bardosono S, Mudjihartini N. Association Between Apolipoprotein B and Dietary Fibers. *World Nutr J.* 2021;4(2):73–83.
  35. Pedrini S, Chatterjee P, Hone E, Martins RN. High-density lipoprotein-related

- cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2021;159(2):343–77.
36. Drummond E, Kavanagh T, Pires G, Marta-Ariza M, Kanshin E, Nayak S, et al. The amyloid plaque proteome in early onset Alzheimer's disease and Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun*. 2022;10(1):1–24.
  37. Konings SC, Nyberg E, Martinsson I, Torres-Garcia L, Klementieva O, Almeida CG, et al. Apolipoprotein E intersects with amyloid- $\beta$  within neurons. *Life Sci Alliance*. 2023;6(8):1–20.
  38. Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. S13024-020-00391-7.Pdf. 2020;1–37.
  39. Pokharel Y, Mouhanna F, Nambi V, Virani SS, Hoogeveen R, Alonso A, et al. ApoB, small-dense LDL-C, Lp(a), LpPLA2 activity, and cognitive change. *Neurology*. 2019 May;92(22):e2580–93.
  40. Martin L, Boutwell BB, Messerlian C, Adams CD. Mendelian randomization reveals apolipoprotein B shortens healthspan and possibly increases risk for Alzheimer's disease. *Commun Biol*. 2024 Feb;7(1):230.
  41. Tian M, Li R, Shan Z, Wang DW, Jiang J, Cui G. Comparison of Apolipoprotein B/A1 ratio, Framingham risk score and TC/HDL-c for predicting clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Lipids Health Dis*. 2019 Dec;18(1):202.
  42. Gong J, Harris K, Peters SAE, Woodward M. Serum lipid traits and the risk of dementia: A cohort study of 254,575 women and 214,891 men in the UK Biobank. *eClinicalMedicine*. 2022 Dec 1;54.
  43. Proitsi P. The key role of apolipoprotein B in major vascular diseases and longevity. *Lancet Heal Longev*. 2021 Jun;2(6):e302–3.
  44. Johannesen CDL, Langsted A, Nordestgaard BG, Mortensen MB. Excess Apolipoprotein B and Cardiovascular Risk in Women and Men. *J Am Coll Cardiol*. 2024 Jun;83(23):2262–73.
  45. Behbodikhah J, Ahmed S, Elyasi A, Kasselmann LJ, De Leon J, Glass AD, et al. Apolipoprotein B and Cardiovascular Disease: Biomarker and Potential Therapeutic Target. *Metabolites*. 2021 Oct;11(10):690.
  46. Zhu Y, Liu X, Zhu R, Zhao J, Wang Q. Lipid levels and the risk of dementia: A dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. *Ann Clin Transl Neurol* [Internet]. 2022 Mar 24;9(3):296–311. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51516>

47. Saczynski JS, White L, Peila RL, Rodriguez BL, Launer LJ. The relation between apolipoprotein A-I and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Am J Epidemiol*. 2007 May;165(9):985–92.
48. Slot RER, Van Harten AC, Kester MI, Jongbloed W, Bouwman FH, Teunissen CE, et al. Apolipoprotein A1 in Cerebrospinal Fluid and Plasma and Progression to Alzheimer's Disease in Non-Demented Elderly. Darreh-Shori T, editor. *J Alzheimer's Dis* [Internet]. 2017 Jan 24;56(2):687–97. Available from: <https://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-151068>
49. Tynkkynen J, Hernesniemi JA, Laatikainen T, Havulinna AS, Sundvall J, Leiviskä J, et al. Apolipoproteins and HDL cholesterol do not associate with the risk of future dementia and Alzheimer's disease: the National Finnish population study (FINRISK). *Age (Dordr)*. 2016 Dec;38(5–6):465–73.
50. Anusheel, Avula SN, Joseph K li ta N, Onuchukwu C V, Thondamala V, Shrivastava S, et al. The Role of High-Density Lipoprotein in Lowering Risk of Dementia in the Elderly: A Review. *Cureus* [Internet]. 2022 Apr 22; Available from: <https://www.cureus.com/articles/85243-the-role-of-high-density-lipoprotein-in-lowering-risk-of-dementia-in-the-elderly-a-review>
51. Paula-Lima AC, Tricerri MA, Brito-Moreira J, Bomfim TR, Oliveira FF, Magdesian MH, et al. Human apolipoprotein A-I binds amyloid-beta and prevents Abeta-induced neurotoxicity. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Jun;41(6):1361–70.
52. Xu X, Huang R, Lin Y, Guo Y, Xiong Z, Zhong X, et al. High triglyceride-glucose index in young adulthood is associated with incident cardiovascular disease and mortality in later life: insight from the CARDIA study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2022 Aug 12;21(1):155. Available from: <https://cardiab.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12933-022-01593-7>
53. Karjalainen MK, Holmes M V, Wang Q, Anufrieva O, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Apolipoprotein a-I Concentrations and Risk of Coronary Artery Disease: A Mendelian Randomization Study. *Atherosclerosis*. 2020;299:56–63.
54. Churashova IA, Sokolov A V, Kostevich VA, Gorbunov NP, Runova OL, Firova EM, et al. Myeloperoxidase/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Patients With Arterial Hypertension and Chronic Coronary Heart Disease. *Med Acad J*. 2021;21(2):75–86.