

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Dislipidemia

2.1.1 Definisi

Dislipidemia adalah kelainan metabolisme lipid yang ditandai dengan peningkatan maupun penurunan fraksi lipid dalam plasma. Dislipidemia terbagi atas dua, dislipidemia primer dan dislipidemia sekunder. Dislipidemia primer adalah dislipidemia yang tidak diketahui sebabnya, sedangkan dislipidemia sekunder merupakan dislipidemia akibat adanya penyakit yang mendasari, seperti sindroma nefrotik, diabetes mellitus, dan hipotiroidisme. Selain itu dislipidemia dapat juga dibagi atas profil lipid yang menonjol, seperti hiperkolesterolemia, hipertrigliseridemi, *isolated low HDL-cholesterol*, dan dislipidemia campuran.²

Kelainan fraksi lipid yang paling utama adalah kenaikan kadar kolesterol total (>240mg/dl), kolesterol LDL(>160 mg/dl), kenaikan kadar trigliserida (>200 mg/dl) serta penurunan kadar HDL (<40 mg/dl).²

2.1.2 Epidemiologi dislipidemia

Kenaikan kadar kolesterol total atau hiperkolesterolemia merupakan salah satu bentuk dari dislipidemia. Berdasarkan catatan WHO, pada tahun 2008 sekitar 39% dari populasi dunia menderita hiperkolesterolemia. Prevalensi tertinggi ada di

regional Eropa, sedangkan di regional Asia Tenggara sendiri angkanya mencapai 29% dari populasi.³

Prevalensi di Indonesia dari tahun ke tahun diketahui meningkat. Pada tahun 2008 tercatat prevalensinya sebesar 35,1%. Kemudian pada tahun 2013 meningkat menjadi 35,9%.^{4,5}

Pada penelitian lain tahun 2004 terhadap 656 responden di 4 kota besar di Indonesia yaitu Jakarta, Bandung, Yogyakarta, dan Padang, keadaan dislipidemia berat (total kolesterol >240 mg/dl) paling banyak didapatkan di Padang dan Jakarta dengan prevalensi >56%, diikuti oleh mereka yang tinggal di Bandung dengan 52,2% dan Yogyakarta dengan 27,7%.¹⁰ Prevalensi di provinsi Jawa Tengah maupun di kota Semarang belum diketahui. Namun yang diketahui adalah jumlah kasus penyakit jantung koroner, penyakit yang berhubungan dengan kenaikan kadar kolesterol dalam darah. Jumlah kasus penyakit jantung koroner di provinsi Jawa Tengah tahun 2005 sebanyak 12.338 kasus. Kasus tertinggi penyakit jantung koroner ada di kota Semarang yaitu sebesar 1.487 kasus. Berdasarkan temuan tersebut, diperkirakan pada saat ini lebih banyak lagi masyarakat yang menderita dislipidemia.⁶

Dislipidemia merupakan faktor risiko beberapa penyakit kardiovaskuler seperti aterosklerosis dan penyakit jantung koroner. Rendahnya kadar HDL dan meningkatnya kadar LDL pada kondisi dislipidemia akan meningkatkan risiko timbulnya timbunan lemak pada pembuluh darah. Bila kondisi berlanjut pembuluh

darah akan mengalami aterosklerosis. Timbunan lemak juga dapat menyumbat aliran darah koroner ke jantung, sehingga menyebabkan penyakit jantung koroner.¹³

2.1.3 Profil lipid

Profil lipid saling berkaitan satu sama lain dan tidak dapat dipisahkan satu sama lain. *National Cholesterol Education Program Adult Panel III* (NCEP ATP III) pada tahun 2001 telah membuat suatu batasan profil lipid seseorang secara umum. (Tabel 2)

Tabel 2. Profil lipid menurut NCEP ATP III 2001 (mg/dl).²

Profil Lipid	Interpretasi
Kolesterol Total	
< 200	Optimal
200-239	Diinginkan
>240	Tinggi
Kolesterol LDL	
<100	Optimal
100-129	Mendekati optimal
130-159	Diinginkan
160-189	Tinggi
>190	Sangat tinggi
Kolesterol HDL	
<40	Rendah
>60	Tinggi
Trigliserida	
<150	Optimal
150-199	Diinginkan
200-499	Tinggi
>500	Sangat tinggi

2.1.4 Kolesterol total

Kolesterol total merupakan seluruh jumlah kadar kolesterol dalam darah. Menurut rumus yang disusun oleh Dr. Fridewald, Dr. Levy, dan Dr. Fredrikson,

kolesterol total adalah hasil dari penjumlahan tiga komponen yaitu LDL, HDL, dan VLDL. Sedangkan besarnya VLDL dapat diketahui dari rumus:¹⁴

$$\text{VLDL} = \frac{\text{trigliserida}}{5}$$

Kadar kolesterol total sendiri dinyatakan dalam milligram per desiliter (mg/dl). Kadar kolesterol total yang optimal adalah < 200 mg/dl. Dari rumus tersebut dapat disimpulkan bahwa peningkatan dan penurunan kadar LDL, HDL, dan VLDL akan berpengaruh terhadap kenaikan dan penurunan kadar kolesterol total.^{2,14}

Kadar kolesterol total berbeda pada masing-masing individu. Hal ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, yaitu:

1) Genetik

Faktor ini memiliki peranan paling penting untuk menentukan kadar kolesterol total seseorang. Kadar kolesterol seseorang dapat rendah atau tinggi sesuai kondisi genetiknya. Kondisi genetik ini sangat banyak, diantaranya hiperkolesterolemia familial, defisiensi lipoprotein lipase familial, dan defisiensi lipase hepatic.¹³

2) Usia

Semakin bertambahnya usia, fungsi organ akan menurun pula. Fungsi organ yang menurun akan mempengaruhi proses metabolisme kolesterol seseorang.²

3) Perilaku

Aktivitas fisik, diet tinggi lemak, merokok, dan konsumsi alkohol merupakan contoh perilaku yang secara bermakna mempengaruhi kadar kolesterol seseorang.²

4) Obat antikolesterol

Penggunaan obat antikolesterol seperti simvastatin tentu akan mempengaruhi kadar kolesterol darah seseorang. Simvastatin menurunkan kadar kolesterol melalui penghambatan dalam sintesis kolesterol.²

2.2 Kolesterol

Kolesterol adalah lipid amfipatik dan merupakan komponen struktural esensial pada membran sel dan lapisan luar lipoprotein plasma. Kolesterol terdapat di jaringan dan lipoprotein plasma, yang bisa dalam bentuk kolesterol bebas atau sebagai ester kolesteril, suatu bentuk simpanan kolesterol yang berikatan dengan asam lemak rantai panjang. Kolesterol merupakan bagian dari lipid plasma. Lipid plasma terdiri dari triasilgliserol (16%), fosfolipid (30%), kolesterol (14%), dan ester kolesteril (36%) serta sedikit asam lemak rantai panjang tak teresterifikasi (4%). Kolesterol merupakan prekursor semua senyawa steroid lainnya di dalam tubuh, seperti kortikosteroid, hormon seks, asam empedu, dan vitamin D.¹³

2.2.1 Sintesis kolesterol

Kolesterol dapat disintesis oleh semua jaringan yang mengandung sel – sel berinti. Prekursor untuk sintesis kolesterol adalah asetil-KoA sitosol. Asetil-KoA ini dihasilkan dari prekursor utamanya, yaitu glukosa dan asam lemak serta dapat juga dibentuk dari katabolisme asam amino. Pertama, 2 molekul asetil-KoA berkondensasi membentuk asetoasetil-KoA. Kemudian asetoasetil-KoA berkondensasi dengan asetil-KoA lainnya yang dikatalisis oleh enzim HMG-KoA sintetase untuk membentuk HMG-KoA. HMG KoA akan diubah oleh enzim HMG-KoA reduktase menjadi mevalonat. Mevalonat yang terbentuk akan difosforilasi oleh ATP menjadi isoprenoid. Selanjutnya, dari enam unit isoprenoid akan dibentuk skualen. Skualen akan mengalami siklisasi membentuk lanosterol. Lanosterol ini yang selanjutnya akan dikonversi menjadi kolesterol.¹³

Proses sintesis ini dikendalikan oleh enzim HMG-KoA reduktase. Terdapat mekanisme umpan-balik, yaitu HMG-KoA reduktase di hati dihambat oleh mevalonat yang merupakan intermediate, dan oleh kolesterol yang merupakan produk utama lintasan tersebut. Aktivitas HMG-KoA reduktase dapat ditingkatkan dengan pemberian hormon insulin atau hormon tiroid, sedangkan hormon glukagon atau glukokortikoid akan menurunkannya.¹³

2.2.2 Digesti dan absorpsi kolesterol

Absorpsi kolesterol terjadi terutama pada duodenum dan jejunum bagian proksimal dengan tingkat yang bervariasi pada tiap individunya. Proses absorpsi ini sebagian besar spesifik untuk kolesterol saja, karena senyawa sterol yang berasal

tumbuhan meskipun memiliki struktur yang mirip dengan kolesterol tapi sangat jarang atau tidak diabsorpsi sama sekali. Terdapat dua fase utama dalam absorpsi kolesterol. Fase pertama bertempat di lumen usus halus dan melibatkan penghancuran dan hidrolisis lipid makanan. Kolesterol ester diubah oleh enzim kolesterol ester hidrolase menjadi kolesterol dan asam lemaknya. Kemudian terjadi emulsifikasi oleh asam empedu membentuk misel. Pada fase kedua, terjadi perpindahan kolesterol melintasi mukosa membran sel usus halus dengan cara difusi sederhana. Di dalam sel usus halus, kolesterol mengalami esterifikasi kembali menjadi kolesterol ester dan akan berikatan dengan protein membentuk lipoprotein. Lipoprotein pada proses ini adalah kilomikron, kilomikron kemudian akan disekresi melalui pembuluh limfe.¹³

2.2.3 Transport dan ekskresi kolesterol

Kolesterol tidak larut air, maka untuk dapat beredar di dalam darah kolesterol berikatan dengan partikel-partikel lipoprotein. Lipoprotein adalah senyawa kompleks antara lemak dan protein. Empat kelompok utama lipoprotein yang penting secara fisiologis dan penting dalam diagnosis klinis, yaitu:

- 1) Kilomikron, berasal dari penyerapan trigliserida dan lipid lain di usus halus. Mengandung 86,2% trigliserida, 2% protein, 4% kolesterol, dan 7,8% fosfolipida. Kilomikron berperan dalam pengangkutan lemak dari usus halus ke bagian tubuh yang membutuhkan.^{13,15}
- 2) Lipoprotein berdensitas sangat rendah (*Very Low Density Lipoprotein*, VLDL), berasal dari hati dan berfungsi sebagai pengangkut trigliserida endogen dari tempat pembentukannya ke tempat yang membutuhkan.

VLDL memiliki komposisi lipid paling banyak dan sedikit protein, tetapi lipid yang tersebut adalah lemak netral, bukan kolesterol. Trigliserida adalah lipid utama pada kilomikron dan VLDL. VLDL mengandung 10% protein, 50,4% trigliserida, 20,7% kolesterol, dan 18% fosfolipida, dan 0,9% asam lemak bebas.^{13,15}

- 3) Lipoprotein berdensitas rendah (*Low Density Lipoprotein*, LDL), merupakan tahap akhir metabolisme VLDL. LDL memiliki komposisi protein lebih sedikit dan kolesterol lebih banyak. LDL mengangkut kolesterol dari hati ke sel, termasuk sel – sel endotel pembuluh darah. LDL mengandung 21% protein, 10,3% trigliserida, 45,8% kolesterol, 22% fosfolipida, dan 0,9% asam lemak bebas.^{13,15}
- 4) Lipoprotein berdensitas tinggi (*High Density Lipoprotein*, HDL), merupakan lipoprotein yang berperan dalam transpor kolesterol serta pada metabolisme VLDL dan kilomikron. HDL memiliki komposisi sedikit kolesterol dan banyak sekali protein. HDL berperan dalam mengangkut kolesterol dari sel dan membawanya ke hati untuk dieliminasi secara parsial dari tubuh. HDL mengandung 57% protein, 5,6% trigliserida, 15% kolesterol, 19,8% fosfolipid, dan 2,6% asam lemak bebas.^{13,15}

Terdapat tiga jalur metabolisme lipoprotein, yaitu: jalur metabolisme eksogen, jalur metabolisme endogen, dan jalur *reverse cholesterol transport*. Pada jalur

metabolisme eksogen, trigliserida dan kolesterol dari makanan maupun dari hati diserap ke dalam mukosa usus halus. Trigliserida mengalami perubahan menjadi asam lemak bebas, sedangkan kolesterol mengalami esterifikasi menjadi kolesterol ester. Asam lemak bebas di usus halus diubah kembali menjadi trigliserida. Kolesterol ester, trigliserida, apolipoprotein, dan fosfolipid akan membentuk kilomikron. Trigliserida dalam kilomikron akan mengalami hidrolisis, sehingga kilomikron kehilangan sebagian besar trigliserida. Untuk selanjutnya, kilomikron ini disebut kilomikron remnant. Kilomikron ini akan menuju ke hati.^{13,15}

Pada jalur metabolisme endogen, hati akan mensintesis kolesterol dan trigliserida lalu akan disekresikan ke sirkulasi sebagai lipoprotein VLDL. Di sirkulasi, VLDL akan mengalami hidrolisa oleh enzim lipoprotein lipase (LPL) menjadi IDL. IDL sendiri akan terhidrolisa kembali menjadi LDL. Sebagian dari VLDL, IDL, dan LDL mengangkut ester kolesterol yang akan dibawa kembali ke hati. Sebagian dari LDL mengalami oksidasi, lalu ditangkap oleh reseptor scavenger-A di makrofag dan akan menjadi sel busa (*foam cell*).^{13,15}

Pada jalur *reverse cholesterol transport* terjadi pelepasan HDL nascent dari usus halus dan hati. HDL nascent merupakan suatu partikel kecil yang miskin akan kolesterol. Makrofag dan jaringan ekstrahepatik lainnya akan mengeluarkan kolesterol bebas. Proses ini dibantu oleh protein ABCA1 suatu *reverse cholesterol transporter*, yang membawa kolesterol bebas dari dalam sel ke luar membran sel. Kolesterol bebas tersebut kemudian akan ditangkap oleh HDL nascent dan HDL

tersebut berubah menjadi HDL dewasa. Kemudian kolesterol bebas didalamnya akan diesterifikasi oleh enzim LCAT menjadi ester kolestril. Ester kolestril akan dibawa ke hati dan ditangkap oleh *scavenger reseptor class B type 1*. Selain itu ester kolestril juga ditukarkan dengan trigliserida dari VLDL dan IDL dengan bantuan CETP.^{13,15}

Sekitar 1 gram kolesterol dieliminasi dari tubuh setiap harinya. Kurang lebih separuhnya dieskresikan ke dalam feses setelah dikonversi menjadi asam empedu. Sisanya akan diekskresikan sebagai kolesterol. Sejumlah besar ekskresi asam empedu akan direasorpsi kembali ke dalam sirkulasi porta, diambil oleh hati, dan diekskresikan kembali ke dalam empedu. Peristiwa ini dikenal sebagai sirkulasi enterohepatik. Sementara garam yang tidak direasorpsi, ataupun derivatnya, diekskresikan ke dalam feses.^{13,15}

2.3 *Garcinia mangostana*

2.3.1 Taksonomi, karakteristik, dan morfologi

Secara taksonomi *Garcinia mangostana* L termasuk dalam klasifikasi sebagai berikut:

- Kingdom : *Plantae*
- Divisi : *Magnoliophyta*
- Kelas : *Magnoliopsida*
- Ordo : *Malpighiales*
- Famili : *Clusiaceae*
- Genus : *Garcinia*

- Spesies : *Garcinia mangostana*

Garcinia mangostana L atau yang lebih dikenal manggis adalah tumbuhan yang umum ditemukan di daerah tropis, diperkirakan berasal dari Asia Tenggara dan kulitnya secara tradisional telah digunakan untuk pengobatan berbagai penyakit. Tumbuhan manggis terutama tumbuh di Indonesia, Thailand, Malaysia, dan Filipina. Pohonnya dapat tumbuh setinggi 6 sampai 25 meter saat dewasa. Sekitar 10 tahun atau lebih diperlukan untuk pohon tersebut menghasilkan buah, dengan setiap pohonnya menghasilkan 400 buah dan jumlah ini meningkat pada pohon yang lebih tua. Buahnya, disebut juga manggis, memiliki kulitnya berwarna ungu gelap atau kemerahan, dengan daging buahnya berwarna putih, lunak dengan campuran rasa manis dan asam. Secara tradisional oleh masyarakat di Asia Tenggara, kulit dari buah manggis digunakan untuk mengobati berbagai penyakit, seperti luka dan infeksi kulit, disentri amoeba, diare dan kolera. Kulit ari manggis setelah diteliti lebih lanjut mengandung metabolit sekunder yang disebut xanthone.^{16,17}

2.3.2 Ekstrak kulit manggis

Ekstrak kulit manggis mengandung xanthone. Xanthone merupakan metabolit sekunder yang dapat ditemukan pada beberapa *family* tanaman tingkat tinggi, jamur, dan lumut. Xanthone dapat diisolasi dari kulit, daging buah, pohon dan daun manggis. Xanthone yang berkaitan erat dengan khasiat medis dari buah manggis. Struktur kimiawi xanthone tersusun dari sistem aromatic trisiklik (C₆-C₃-C₆). Letak gugus isoprene, methoxyl, dan hydroxyl yang bervariasi pada struktur kimiawi

menghasilkan beragam senyawa xanthone. Sedikitnya 67 jenis xanthone yang berbeda telah diidentifikasi dari berbagai bagian tanaman *G. mangostana*, dengan 50 jenis diantaranya ditemukan pada bagian kulit dengan konsentrasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan konsentrasi pada bagian lainnya. Xanthone yang paling banyak diteliti adalah α -, β -, dan γ -mangostin, garcinone E, 8-deoxygartanin dan gartanin. α - dan γ -mangostin merupakan xanthone terbanyak di kulit manggis.¹⁷

Xanthone pada manggis berfungsi sebagai antioksidan, antitumor, anti-inflamasi, antialergi, antibakteri, antifungal, antivirus, dan antimalaria. Efek protektif α -mangostin terhadap kerusakan oksidatif yang disebabkan isoprotenol dan aktivitas penangkapan radikal bebas oleh γ -mangostin menunjukkan kemampuan xanthone sebagai antioksidan. Sebagai antibakteri, α -mangostin dan γ -mangostin mampu menekan pertumbuhan *S. aureus*, *P. aeruginosa*, dan methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.¹⁶

2.3.3 Peran dalam metabolisme lipid

Ekstrak kulit manggis memiliki aktivitas hipolipidemik, dapat menurunkan kadar kolesterol darah. Penurunan kadar kolesterol darah oleh karena penghambatan dalam sintesis kolesterol. Pada tahap sintesis skualen sebelum terbentuknya kolesterol, terjadi kombinasi dua molekul farnesil pirofosfat dan eliminasi dari pirofosfat radikal. Kombinasi dua molekul farnesil pirofosfat ditandai dengan kombinasi dua radikal farnesil pirofosfat. Kombinasi ini dihambat oleh aktivitas

antioksidan dari ekstrak ethanol kulit manggis. Akibatnya, sintesis skualen terhambat sehingga sintesis kolesterol pun terganggu. Berdasarkan penelitian diketahui potensi ekstrak kulit manggis dalam menghambat radikal superoksida. Penelitian sebelumnya pada tahun 2013 membuktikan pemberian ekstrak ethanol kulit manggis dengan dosis 200 mg/kgBB, 400 mg/kgBB, dan 800 mg/kgBB dapat menurunkan kadar kolesterol total, trigliserida, dan LDL serta meningkatkan HDL secara bermakna.^{7,16}

Peran lain ekstrak kulit manggis dalam metabolisme lipid dipengaruhi oleh γ -mangostin. Kandungan γ -mangostin dalam ekstrak kulit manggis berkisar 5-10%. Dalam 10 $\mu\text{g/mL}$ ekstrak kulit manggis, konsentrasi γ -mangostin sekitar 1,25–5,0 μM . γ -mangostin merupakan agonis PPAR α dan δ .¹⁸

PPAR atau *peroxisome proliferator-activated receptors* adalah sekelompok reseptor inti sel, seperti juga reseptor untuk hormon steroid, retinoid, dan tiroid. Dinamakan demikian karena reseptor ini diaktifkan oleh suatu ligan yang dapat menginduksi proliferasi peroksisom, suatu organel yang terlibat dalam oksidasi asam lemak. PPAR sendiri terbagi menjadi tiga jenis, PPAR α , β/δ , dan γ . Reseptor ini merupakan faktor transkripsi yang meregulasi ekspresi gen dalam responnya terhadap *ligand* endogen dan eksogen. Saat ini telah diketahui bahwa PPAR berperan dalam regulasi beberapa proses metabolik yang khas yang memengaruhi adipogenesis, sensitivitas insulin, homeostasis glukosa, fungsi endotel vaskuler, kemajuan aterosklerosis, dan risiko kardiovaskuler.^{19,20}

Aktivasi PPAR α menstimulasi oksidasi asam lemak bebas di hati sehingga menurunkan sintesis lipoprotein kaya trigliserida. Aktivasi PPAR α juga menginduksi ekspresi gen untuk lipoprotein lipase, enzim yang bertanggung jawab dalam hidrolisis trigliserida dan fosfolipid di plasma. Dengan kata lain, aktivasi PPAR α akan menurunkan konsentrasi trigliserida plasma dengan menurunkan sintesisnya dan meningkatkan hidrolisisnya. Efek tambahan aktivasi PPAR α adalah hambatan sintesis apoC-III. Karena apoC-III menunda pemecahan lipoprotein kaya trigliserida, maka penghambatan oleh senyawa aktivator PPAR α akan menurunkan konsentrasi trigliserida plasma.²¹⁻²⁴

PPAR δ merupakan sensor VLDL utama inti sel. Aktivasi PPAR δ pada akhirnya akan meningkatkan proses katabolisme asam lemak. Pemberian agonis PPAR δ , pada penelitian terbukti dapat menyusutkan abnormalitas metabolik yang terkait dengan sindrom metabolik pada manusia secara lebih menyeluruh. Efek ini mungkin disebabkan peningkatan oksidasi asam lemak otot skelet. Selain itu PPAR δ juga berperan penting dalam metabolisme lipoprotein. Pemberian agonis PPAR δ pada hewan coba memang secara drastis menghasilkan 79% peningkatan HDL, 56% penurunan trigliserida, dan 29% penurunan LDL.²⁵⁻²⁸

Ekspresi dari gen ABCA1 diindikasikan meningkat pada beberapa jaringan yang terpapar agonis PPAR δ , termasuk pada sel usus manusia. Penelitian tambahan mengisyaratkan bahwa aktivasi PPAR δ mengurangi absorpsi kolesterol di usus

melalui penurunan dari gen NPC1L1. NPC1L1 adalah mediator kunci absorpsi kolesterol di usus dan merupakan target kerja obat ezetimibe.^{28,29}

Dengan kata lain ekstrak kulit manggis menurunkan kadar kolesterol total melalui pengaruh Xanthone dalam menurunkan sintesis trigliserida, menurunkan sintesis VLDL, mengurangi absorpsi kolesterol dan meningkatkan *reverse cholesterol transport*.

2.4 Simvastatin

Simvastatin merupakan senyawa yang memiliki gugus samping yang strukturnya mirip dengan HMG-KoA. Simvastatin, sebagaimana obat golongan statin lainnya, bekerja dengan menghambat HMG-KoA reduktase secara kompetitif. Statin memengaruhi kadar kolesterol darah dengan menghambat pembentukan kolesterol di hati, yang menyebabkan peningkatan ekspresi gen reseptor LDL. Sebagai respon terhadap berkurangnya kandungan kolesterol bebas dalam hepatosit, SREBP yang terikat pada membran dipecah oleh suatu protease dan dipindahkan ke inti sel. Faktor transkripsi kemudian diikat oleh unsur gen reseptor LDL yang responsive terhadap sterol, meningkatkan transkripsi dan akhirnya meningkatkan reseptor LDL. Degradasi reseptor LDL juga berkurang. Jumlah reseptor LDL yang semakin banyak pada permukaan hepatosit menyebabkan makin banyaknya LDL yang hilang dari darah, sehingga kadar LDL menurun.³⁰

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa kemampuan simvastatin dalam menurunkan kadar LDL dengan cara meningkatkan penghilangan prekursor LDL yakni VLDL dan IDL, serta menurunkan produksi VLDL di hati. Karena VLDL

remnant dan IDL kaya akan apoE, meningkatnya jumlah reseptor LDL yang mengenali apoB-100 dan apoE akan meningkatkan bersihan prekursor LDL ini. Penurunan produksi VLDL di hati yang diinduksi oleh simvastatin dikarenakan berkurangnya sintesis kolesterol, komponen yang diperlukan untuk VLDL. Mekanisme ini kemungkinan juga berkaitan dalam penurunan trigliserida.³⁰

Penelitian pada pasien penderita hiperkolesterolemia menunjukkan, pemberian simvastatin 20 mg selama 2 minggu mengurangi kolesterol total secara signifikan sebanyak 25% dan mengurangi LDL hingga 31%. Terjadi penurunan trigliserida sebanyak 16%, namun hal ini kurang signifikan bila dibandingkan dengan perubahan pada kolesterol total dan LDL. Pada dosis 40 mg secara signifikan simvastatin mengurangi kolesterol total darah dan LDL masing-masing sebanyak 38% dan 46%. Sementara trigliserida hanya mengalami penurunan sebanyak 25%. Untuk kadar HDL, tidak ada perubahan yang signifikan pada kedua kelompok pemberian.³¹

Simvastatin biasanya diberikan pada malam hari. Pemberian dimulai dengan dosis kecil lalu ditingkatkan hingga dosis yang lebih tinggi sampai didapatkan efek yang diinginkan. Dosis simvastatin dimulai dari 5 mg hingga maksimal 80 mg per hari.³²