TINJAUAN PUSTAKA

Penyakit Arteri Perifer dan Mortalitas Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Tipe-2

Peripheral Arterial disease and Cardiovascular Mortality in Type-2 Diabetes Mellitus

Dekta Filantropi Esa¹, Adelia Nova Prahasary¹, Dicky L. Tahapary^{2,3}, Em Yunir^{2,3}

¹Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

²Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia

³Metabolic, Cardiovascular, and Aging Cluster, The Indonesian Medical Education and Research Institute, Faculty of Medicine Universitas Indonesia

Korespondensi:

Em Yunir. Divisi Metabolik Endokrin, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Rumas Sakit Umum Pusat Nasional Dr. Cipto Mangunkusumo, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. Email: em.yunir@ui.ac.id

ABSTRAK

Peripheral arterial disease (PAD) merupakan salah satu komplikasi makrovaskular diabetes melitus tipe 2 (DMT2) yang dikaitkan dengan peningkatan risiko mortalitas kardiovaskular. Pemeriksaan ankle-brachial index (ABI) merupakan salah satu pemeriksaan yang sederhana dan mudah dilakukan untuk menegakkan diagnosis PAD. Oleh karena itu, penulis ingin mengetahui tingkat mortalitas kardiovaskular pasien DMT2 dengan PAD. Dari hasil penelusuran literatur, didapatkan tujuh literatur. Studi Bundo dkk melaporkan hasil HR 2,45 (interval kepercayaan [IK] 95%: 0,84-7,17). Studi Mostaza dkk melaporkan hasil HR 1,64 (IK 95%: 0,64-4,49). Studi Aboyans dkk melaporkan hasil HR 2,21 (IK 95%: 1,16-4,22). Studi Mohammedi dkk melaporkan hasil HR 1,35 (IK 95%: 1,15-1,60). Studi Quiles dkk melaporkan hasil HR 6,61 (IK 95%: 2,47-17,72). Studi Mueller dkk melaporkan hasil RR 3,53 (IK 95%: 1,80-6,91). Studi lanjutan Mueller dkk melaporkan hasil RR 4,06 (IK 95%: 2,67-6,18). Dari hasil studi tersebut, dapat disimpulkan bahwa pasien DMT2 yang disertai dengan PAD akan meningkatkan mortalitas kardiovaskular, serta nilai ABI dapat digunakan sebagai instrumen stratifikasi independen mortalitas kardiovaskular.

Kata Kunci: Ankle brachial index, diabetes melitus tipe 2, mortalitas kardiovaskular, penyakit arteri perifer

ABSTRACT

Peripheral arterial disease (PAD) is one of the macrovascular complications of type 2 diabetes mellitus (T2DM), which increases the risk of cardiovascular mortality. Ankle-brachial index (ABI) is one of the simple and widely available tool to diagnose PAD. The authors aim to find out the cardiovascular mortality in T2DM patient with PAD. Bundo et al. study found HR 2.45 (95% CI: 0.84 to 7.17). Mostaza et al. study reported HR 1.64 (95% CI: 0.64 to 4.49). Aboyans et al. study declared HR 2.21 (95% CI: 1.16 to 4.22). Mohammedi K et al. claimed HR 1.35 (95% CI: 1.15 to 1.60). Quiles et al. found HR 6.61 (95% CI: 2.47 to 17.72). Mueller et al. study reported RR 3,53 (95% CI: 1.80 to 6.91). Mueller et al. study reported RR 4,06 (95% CI: 2.67 to 6.18). In conclusion, the mortality risk in T2DM patients with PAD is higher compared to those without PAD. Moreover, an ankle-brachial index can be used as an independent stratification tool to predict the risk of cardiovascular mortality.

Keywords: Ankle brachial index, peripheral arterial disease, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular mortality

PENDAHULUAN

Semakin tingginya angka penderita diabetes melitus tipe 2 (DMT2) di dunia dan juga tentunya di Indonesia memberikan akibat semakin tingginya penyakit degeneratif lain akibat komplikasi DMT2. Diabetes melitus diketahui akan menyebabkan komplikasi mikrovaskular dan makrovaskular. *Peripheral arterial disease* (PAD) atau penyakit arteri perifer merupakan salah satu komplikasi makrovaskular yang sering terjadi. Berdasarkan studi

Framingham terdapat peningkatan 3,5 kali pada laki-laki dan 8,6 kali pada perempuan untuk menderita PAD pada pasien DMT2.² Studi Beks, dkk.³ menyatakan prevalensi *ankle-brachial index* (ABI) < 0,9 pada individu non DM adalah 7% dan 20,9% pada pasien DMT2.

Prevalensi PAD akibat DMT2 di Indonesia belum ada data yang cukup jelas. Presentase PAD sebagai komplikasi DMT2 di RSCM tahun 2011 adalah sebesar 10,9%.⁴ Peripheral arterial disease (PAD) pada pasien

DMT2 merupakan faktor prediksi independen terjadinya peningkatan angka mortalitas dan morbiditas penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular.⁵ Studi Diabetes Verona menyatakan penyakit jantung sebagai penyebab kematian pada 40% penderita DMT2.⁶ Studi Hoorn juga menegaskan bahwa pasien DMT2 dengan PAD memiliki tingkat mortalitas 3-4 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan pasien tanpa DM dan PAD.³

PENYAKIT ARTERI PERIFER

Penyakit arteri perifer (*peripheral arterial disease*/PAD) merupakan kondisi aterosklerosis yang terjadi pada pembuluh darah besar di luar jantung dan otak. *Peripheral arterial disease* (PAD) merupakan salah satu tanda bahwa terjadi aterotrombosis pada pembuluh darah tubuh lainnya. Penyempitan hingga oklusi pembuluh darah menyebabkan penurunan suplai darah ke tungkai.⁷

Terdapat tiga faktor risiko utama PAD, yaitu diabetes melitus, dislipidemia, dan merokok. Spektrum gejala klinis PAD cukup beragam mulai dari asimtomatik, *claudicatio intermittent*, nyeri tungkai saat istirahat, ulkus, hingga gangren. PAD asimtomatik sangat sering dijumpai. DMT2 merupakan faktor risiko yang signifikan terhadap terjadinya PAD maupun mortalitas yang berkaitan dengan PAD.8 Oleh karena itu, deteksi PAD lebih dini memberikan kesempatan untuk melakukan modifikasi faktor risiko lebih dini sehingga dapat memperlambat terjadinya progresivitas penyakit.7,9

Ankle brachial index (ABI) merupakan salah satu cara pemeriksaan untuk menilai kondisi arteri perifer. Pemeriksaan ABI merupakan rasio antara tekanan sistolik tertinggi pada ankle dibagi dengan tekanan sistolik tertinggi pada brachial. Pemeriksaan ABI sering digunakan sebagai pemeriksaan penapisan PAD. Pemeriksaan ABI mudah dilakukan, reliable, murah, noninvasif, dan dapat dilakukan pada sentra kesehatan primer hingga tersier. Pemeriksaan ABI juga dapat berperan menentukan morbiditas dan mortalitas kardiovaskular. 10

RISIKO KARDIOVASKULAR PADA PASIEN DM DENGAN PAD

Berdasarkan hasil tinjauan pustaka, penulis melihat terjadi peningkatan tingkat mortalitas kardiovaskular yang cukup signifikan pada pasien dengan DMT2 dan PAD dari ketujuh literatur. 7,9-14 Tingkat mortalitas kardiovaskular pada umumnya terjadi lebih tinggi pada pasien DMT2 dengan PAD jika dibandingkan dengan pasien yang hanya menderita DMT2 saja. Mortalitas kardiovaskular semakin tinggi jika pada pasien DM dan PAD sudah terdapat komplikasi tambahan berupa penyakit kardiovaskular. 7,9-14

Hazard ratio mortalitas kardiovaskular tertinggi yang kami dapatkan terdapat pada studi di Spanyol oleh Quiles, dkk.11 yang melakukan follow-up PAD selama 1 tahun. Hal ini kami duga terjadi karena sampel penelitian studi Quiles, dkk.11 selain menderita DM dan PAD juga sudah mengalami komplikasi makrovaskular lain, yaitu sindrom koroner akut. Studi LIPAD oleh Mueller, dkk.¹³ membuktikan bahwa faktor lain yang dapat memperburuk tingkat mortalitas kardiovaskular pada pasien DM dengan PAD adalah usia pasien. Semakin meningkat usia pasien, semakin tinggi tingkat mortalitas pasien dengan DMT2 dan PAD. Pasien DMT2 dan PAD yang berusia di bawah 75 tahun dibandingkan dengan usia 75 tahun ke atas, tingkat kesintasan 5 tahun lebih baik sekitar 29% pada usia di bawah 75 tahun. 13 Tingkat mortalitas tertinggi sekitar 52% terjadi pada pasien dengan DMT2 dan PAD berusia 75 tahun ke atas yang diikuti selama lima tahun.11

Progres perburukan PAD yang cepat pada pasien DM di usia lanjut menjadi penyebab peningkatan tingkat mortalitas kardiovaskular. Studi lanjutan LIPAD oleh Meuller, dkk. 14 juga membuktikan bahwa tingkat mortalitas dalam 10 tahun pada pasien DMT2 dengan PAD adalah 58%, lebih tinggi dibandingkan pasien DMT2 tanpa PAD (19%), pasien PAD non-diabetik (29%), maupun kontrol non-diabetik (14%). Prediktor mortalitas dalam 10 tahun meliputi usia >65 tahun, DM, komorbiditas kardiovaskular, hipertensi, *critical limb ischemia* (CLI), ABI <0,6, dan eGFR <60 ml/min/1,73 m².14

Apabila diperhatikan lebih lanjut, tingkat mortalitas tertinggi juga terlihat pada pasien dengan DMT2 dan PAD yang diikuti pada 1-2 tahun pertama. Lalu, tingkat mortalitas akan perlahan menurun hingga mencapai garis tengah atau median kesintasan pada tahun ke-10 pada sebagian artikel yang ditelaah.^{7,9,11,13}

Hal ini memberikan kita gambaran bahwa pada pasien dengan DMT2 dan PAD perlu kita berikan tata laksana yang cukup agresif pada satu tahun pertama. Kemudian tetap dikontrol dengan perubahan gaya hidup, gizi yang baik, dan pengobatan teratur sampai 10 tahun sejak pasien terdiagnosis DMT2 dan PAD untuk mendapatkan hasil yang terbaik.¹⁵

Ketujuh studi yang kami dapatkan menggunakan ABI sebagai alat bantu utama dalam mendiagnosis PAD, walaupun digunakan pula pemeriksaan penunjang lain, misalnya USG doppler. Pemeriksaan ABI yang mudah dilakukan dapat diterapkan pada setiap pasien DM yang datang ke praktik klinis para klinisi sehari-hari, dengan skor ABI <0,9 menjadi prediktor terjadinya morbiditas dan mortalitas kardiovaskular yang lebih besar. Deteksi dini adanya PAD diharapkan memberikan prognosis yang lebih

baik karena dapat dilakukan intervensi lebih dini. 15

Pada telaah kritis tujuh artikel tersebut, terdapat beberapa keterbatasan metodologi. Di antaranya ialah perlu tambahan waktu pengawasan pada beberapa artikel hingga 10 tahun dan data dasar beberapa pasien terutama dari segi usia serta derajat PAD yang perlu lebih diseragamkan sejak awal penelitian.

Metode tersamar ganda pada pengukuran luaran tidak dilakukan pada tujuh literatur yang kami dapatkan, kami perkirakan karena luaran mortalitas tidak mungkin bersifat subjektif. Tetapi pengukuran luaran lain selain mortalitas kardiovaskular, misalnya terjadinya cardiovascular event, selain definisi luaran yang detail diperlukan pula blinding pada pengukuran luaran.

SIMPULAN

Tingkat mortalitas kardiovaskular pada pasien DMT2 dengan PAD lebih tinggi jika dibandingkan pasien DM tanpa PAD. Mortalitas kardiovaskular cukup tinggi terutama dalam satu tahun pertama setelah terdiagnosis kedua penyakit tersebut. Faktor usia dan adanya komplikasi makrovaskular lain meningkatkan mortalitas kardiovaskular pada pasien DM dengan PAD. Nilai ABI dapat digunakan sebagai instrumen stratifikasi independen mortalitas kardiovasuler. Tata laksana yang adekuat terhadap PAD dan faktor risikonya akan menentukan angka kesintasan pasien dengan DMT2 dan PAD pada 10 tahun berikutnya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Yoga Dwi Oktavianda dan Abdullah Shidqul Azmi untuk bantuannya dalam mempersiapkan naskah ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Perkumpulan Endokrinologi Indonesia (PERKENI). Konsensus Pengendalian dan Pencegahan diabetes melitus tipe 2 di Indonesia 2015. Jakarta: PERKENI; 2015. hal.78.
- McGee DL. Update on some epidemiologic features of intermittent claudication: the Framingham study. J Am Geriatr Soc. 1985;33(1):13–8.
- Beks PJ, Mackaay AJ, de Neeling JN, de Vries H, Bouter LM HR. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly Caucasian population: the Hoorn study. Diabetologia. 1995;38:86–96.
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi dan analisis diabetes. Jakarta: Kemeterian Kesehatan RI; 2014. hal.2-8.
- 5. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. Diabetes Care. 2003;26(12):3333–41.
- Services H. Diabetes duration and cause-specific. Diabetes Care. 2000;23(8):6–10.
- Bundó M, Muñoz L, Pérez C, Montero JJ, Montell N, Torán P, et al. Asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes patients: A 10-year follow-up study of the utility of the ankle brachial index as a prognostic marker of cardiovascular disease. Ann Vasc Surg. 2010;24(8):985–93.

- Leibson CL, Ransom JE, Olson W, Zimmerman BR, O'fallon WM, Palumbo PJ. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality. Diabetes Care. 2004;27(12):2843-9.
- Aboyans V, Lacroix P, Tran MH, Salamagne C, Galinat S, Archambeaud F, et al. The prognosis of diabetic patients with high ankle-brachial index depends on the coexistence of occlusive peripheral artery disease. J Vasc Surg. 2011;53(4):984–91.
- Mostaza JM, Manzano L, Suarez C, Fernandez C, García de Enterría MM, Tirado R, et al. Different prognostic value of silent peripheral artery disease in type 2 diabetic and non-diabetic subjects with stable cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2011;214(1):191–5.
- 11. Quiles J, Morillas P, Bertomeu V, Mazon P, Cordero A, Soria F, et al. Combination of ankle brachial index and diabetes mellitus to predict cardiovascular events and mortality after an acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2011;151(1):84–8.
- 12. Mohammedi K, Woodward M, Hirakawa Y, Zoungas S, Colagiuri S, Hamet P, et al. Presentations of major peripheral arterial disease and risk of major outcomes in patients with type 2 diabetes: Results from the ADVANCE-ON study. Cardiovasc Diabetol. 2016;15(1):1–9.
- 13. Mueller T, Hinterreiter F, Luft C, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Mortality rates and mortality predictors in patients with symptomatic peripheral artery disease stratified according to age and diabetes. J Vasc Surg. 2014;59(5):1291–9.
- Mueller T, Hinterreiter F, Poelz W, Haltmayer M, Dieplinger B. Mortality rates at 10 years are higher in diabetic than in nondiabetic patients with chronic lower extremity peripheral arterial disease. Vasc Med. 2016;21(5): 445–52.
- 15. Jude EB, Eleftheriadou I, Tentolouris N. Peripheral arterial disease in diabetes A review. Diabet Med. 2010;27(1):4–14.

Tabel 1. Hasil penelusuran literatur

No.	Penelitian/ Desain/ Tahun	Deskripsi Subjek/ Lama Follow Up/ Loss to Follow up	Paparan/ Indikator	Luaran	Effect Estimate
1.	Bundo, dkk. ⁷ / Kohort/ 2010	242 pasien DMT2 dengan asimtomatik PAD, di Poliklinik RS Catalonia, Spanyol Lama follow up: 10 tahun Loss to follow up: 10 pasien (4,13%)	a. ABI ≤0,9 a. ABI 0,91-1,24	- Mortalitas (kardiovaskular dan non kardiovaskular) - Cardiovascular events (fatal and non fatal Cerebrovascular disease and Coronary Heart disease) - Progresivitas PAD dalam 6 tahun	-Mortalitas pada ABI $0.91 - 1.24: 16.8\%$ dan mortalitas pada ABI $\le 0.9 = 52.8\%$ (p<0.05) -HR abnormal ABI (≤ 0.9) terhadap mortalitas kardiovaskular: -HR 2.45 (IK $95\%: 0.84 - 7.17$); p>0.05
2	Mostaza, dkk. ¹⁰ / Kohort/ 2010	1.096 Pasien dengan riwayat PJK atau penyakit serebrovaskular dan tanpa diagnosis PAD sebelumnya, di Poliklinik RS di Spanyol 498 Pasien DMT2; 598 Pasien tanpa DMT2 Loss to follow up: 73 pasien (8.6%) Lama follow up: 1 tahun	 a. ABI <0,9 b. ABI 0,9 - 1,4 c. ABI >1,4 	a. Luaran primer: terjadinya <i>Major cardiovascular events</i> , dan mortalitas kardiovaskular. b. Luaran sekunder: <i>Major cardiovascular events</i> , mortalitas kardiovaskular dan kematian karena akibat lain	Pasien dengan DM dan abnormal ABI (<i>HR multi adjusted</i>) Luaran primer : HR 2,77 (IK 95%: 1,68 – 4,58); p<0,001
3	Aboyans, dkk. ⁹ / Kohort/ 2011	403 pasien DM yang dirawat di RS tersier di Perancis Follow up : 8 tahun Tidak ada data lost to follow up	a. Normal ^a b. Occlusive PAD (O-PAD) ^b c. Isolated medial calcinosis (IMC) ^c c. Mixed disease (MD) ^d	 a. Luaran primer: gabungan antara kematian, ACS nonfatal, stroke, atau TIA yang terjadi pertama kali. b. Luaran sekunder: - Kombinasi antara kematian, non fatal MI, non fatal stroke/ TIA dan revaskularisasi koroner atau karotis. - Komplikasi PAD (amputasi atau hospitalisasi karena PAD) yang terjadi pertama kali. 	Pada kelompok O-PAD (occlusive PAD) terdapat peningkatan terjadinya luaran primer (HR 2,21; IK 95%: 1,16-4,22; p=0,016) setelah dilakukan adjustment pada beberapa karakteristik dasar yang penting.
4	Mohammedi, dkk. ¹² // Kohort/ 2016	11.140 pasien DM Lama follow up 10 tahun Tidak ada data loss to follow up	a. Riwayat PAD b. Tidak ada riwayat PAD	a. Luaran primer: penyebab seluruh kematian, kejadian makrovaskular mayor, kejadian mikrovaskular klinis mayor b. Luaran sekunder: kematian akibat penyakit kardiovaskular, infark miokard fatal dan non-fatal, stroke fatal dan non- fatal, gagal ginjal atau kematian ginjal, kebutaan	Setelah dibandingkan dengan pasien tanpa PAD, pasien dengan PAD mayor meningkatkan penyebab seluruh kematian (HR 1,35; IK 95%: 1,15-1,60; p<0,001), juga meningkatkan kejadian makrovaskular mayor (HR 1,47; IK 95%: 1,23-1,75; p<0,001)
5.	Quiles, dkk. ¹¹ // Kohort/ 2011	1.156 pasien DM post ACS Lama follow up 1 tahun Loss to follow up 8,8%	a. Diabetes Mellitus $b. \ ABI \leq 0.9 \ atau \ ABI > 0.9$	a. Luaran primer: penyebab seluruh kematian b. Luaran sekunder: kematian akibat penyakit kardiovaskular, infark miokard, kebutuhan untuk revaskularisasi selanjutnya, masuk rumah sakit karena gagal jantung, stroke	HR mortalitas kardiovaskular : 6,61 (IK 95%: 2,47 – 17,72); p<0,001.
6.	Mueller, dkk.13/ Kohort/ 2014	487 subjek dengan PAD simtomatik, meliputi 216 pasien PAD <75 tahun tanpa DM, 115 pasien PAD <75 tahun dengan DM, 102 pasien PAD >75 tahun tanpa DM, dan 54 pasien PAD >75 tahun dengan DM Lama follow up: 5 tahun Loss to follow up: tidak ada data	a.Pasien PAD non-diabetik <75 tahun b.Pasien PAD diabetik <75 tahun c.Pasien PAD non-diabetik >75 tahun d.Pasien PAD diabetik >75 tahun	a.Luaran primer: angka mortalitas b.Luaran sekunder: faktor prediktor mortalitas	a. Angka mortalitas dalam 5 tahun pada: -Pasien PAD non-diabetik <75 tahun: 10% DM (vs. 5% pada subjek kontrol); RR 2,15 (IK 95%: 1,60-4,34) -Pasien PAD diabetik <75 tahun: 23% (vs. 7% pada subjek kontrol); RR 3,53 (IK 95%: 1,80-6,91) -Pasien PAD non-diabetik >75 tahun: 38% (vs. 22% pada subjek kontrol); RR 2,08 (IK 95%: 1,26-3,44) -Pasien PAD diabetik >75 tahun: 52%
7.	Mueller, dkk.14/ Kasus-kontrol/ 2016	Subjek didapatkan dari studi kohort LIPAD di RS tersier, meliputi 115 pasien DM dengan PAD, 115 pasien DM tanpa PAD, 216 pasien PAD tanpa DM, 216 kontrol Lama follow up: 10 tahun Loss to follow up: tidak ada data	a.DM dengan PAD b.DM tanpa PAD c.PAD tanpa DM d.Normal	a.Luaran primer: perbandingan angka mortalitas pada pasien DM dengan PAD, DM tanpa PAD, PAD tanpa DM, dan kontrol b.Luaran sekunder: - Survival rate pasien - Faktor-faktor yang mempengaruhi mortalitas PAD dalam 10 tahun	a.Mortalitas pasien DM dengan PAD lebih tinggi dibandingkan pasien PAD tanpa DM (RR 2,51; IK 95%: 1,72-3,66; p<0,001) maupun DM tanpa PAD (RR 4,06; IK 95%: 2,67-6,18; p<0,001) b.Survival rate dalam 10 tahun pasien DM dengan PAD 42%, PAD tanpa DM 71%, DM tanpa PAD 81%, dan kontrol 86% c.Faktor yang memengaruhi mortalitas PAD dalam 10 tahun secara signifikan (p<0,05) meliputi usia >65 tahun, DM, komorbiditas kardiovaskular, hipertensi, critical limb ischemia (CLI), ABI<0,6; dan eGFR <60 ml/min/1,73 m2

ABI: Ankle brachial index, ACS: Acute coronary syndrome, DM: Diabetes mellitus, PAD: Peripheral arterial disease, DWP: Doppler waveform patterns, TIA: Transient ischemic attack, MI: Myocardial infarction, HR: Hazard ratio, CI: Confidence interval. *DWP Normal dan ABI 0,91 - 1,39; *ABI \le 0,90 atau DWP abnormal dan ABI normal; ^cABI ≥1,40 dan DWP normal; ^dABI ≥1,40 dan abnormal DWP