



## Prevalens *peripheral arterial disease* dan faktor-faktor yang memengaruhinya pada penderita diabetes melitus tipe 2 di RSUP Sanglah



AA Istri Sri Kumala Dewi, Pande Dwipayana, AA Gede Budhiarta

Bagian/SMF Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas udayana/Rumah Sakit Umum

Pusat Sanglah Denpasar Bali  
e-mail: [medicina\\_fkudayana@yahoo.co.id](mailto:medicina_fkudayana@yahoo.co.id)

### Abstrak

Diabetes melitus (DM) merupakan suatu penyakit kronik yang memiliki berbagai komplikasi yang dapat meningkatkan morbiditas dan mortalitas pasien. Salah satu komplikasinya adalah *peripheral arterial diseases* (PAD) yang terjadi pada sekitar 14% pasien. Komplikasi ini dapat mengurangi produktivitas dan harapan hidup pasien hingga 15 tahun. Penelitian ini dilakukan untuk mencari prevalens PAD di RSUP Sanglah serta mencari faktor-faktor yang memengaruhinya seperti *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), triglicerida (TG), HbA1C. Penelitian ini dilaksanakan di Pusat Diabetes RSUP Sanglah menggunakan rancangan potong-lintang analitik. Sampel dipilih secara *consecutive* sampai jumlah sampel yang diperlukan terpenuhi. Diagnosis PAD ditegakkan dengan menggunakan *ankle brachial index* (ABI) (rasio tekanan darah sistolik pada ankle dibagi tekanan darah sistolik pada lengan (brakial) dengan menggunakan *handheld Doppler* (probe 5-10 MHz) yaitu bila ABI <0,9. Analisis penelitian ini menggunakan deskriptif, *Chi-square*, dan regresi logistik. Sebanyak 104 pasien DMT2 yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi (47 orang lelaki dan 57 orang perempuan) dengan usia rerata 49,82 (SB 3,77) tahun ikut serta dalam penelitian ini. Prevalens PAD pada penelitian ini adalah 41,3%. Analisis *Chi-square* mendapatkan rasio prevalens PAD berdasarkan A1C $\geq$ 7, LDL $\geq$ 100 mg/dl, kolesterol total $\geq$ 200 mg/dl masing-masing: 2,55 (IK95% 1,2 sampai 5,3), P=0,003; 1,7 (IK95% 1,08 sampai 2,68), P=0,034; dan 1,97 (IK95% 1,12 sampai 3,45), P=0,01; dan 2,7 (IK95% 1,16 sampai 6,68), P=0,02. Analisis regresi logistik mendapatkan A1C yang berpengaruh terhadap kejadian PAD dengan RO=0,318 (IK95% 0,100 sampai 0,900), P=0,043. *Peripheral arterial diseases* merupakan salah satu komplikasi DM dengan morbiditas dan mortalitas yang tinggi. Prevalens PAD pada penderita DM Tipe 2 di RSUP Sanglah mencapai 43%. Hasil A1C  $\geq$ 7 merupakan faktor yang berpengaruh terhadap kejadian PAD pada penderita diabetes tipe 2. [MEDICINA.2016;49(2):182-7]

**Kata kunci:** diabetes tipe 2, A1C, PAD

### Abstract

Diabetes mellitus (DM) is a chronic disease that has a variety of complications that can increase the morbidity and mortality of patients. One of the complications is *peripheral arterial diseases* (PAD), which occurs in approximately 14% of patients. These complications can reduce productivity and patient's life expectancy to 15 years. This study was done to find the prevalence of PAD in Sanglah Hospital as well as the search for the factors that influence such as *low density lipoprotein* (LDL), *high density lipoprotein* (HDL), triglycerida (TG), HbA1C. This research was conducted at the Center for Diabetes Sanglah Hospital using cross-sectional design (cross-sectional) analytic. Samples were selected by consecutive until the required sample size was met. *Peripheral arterial diseases* diagnosis was made by using the *ankle brachial index* (ABI) (the ratio of systolic blood pressure in the ankle divided by the systolic blood pressure in the arm (brachial) using a *handheld Doppler* (5-10 MHz probe) that when ABI <0.9. Analysis of this study using descriptive, *Chi-square*, and logistic regression. A total of 104 patients with type 2 diabetes who meet the inclusion and exclusion criteria (47 men and 57 women) with a mean age of 49.82 (SD 3.77) years participated in this study. The prevalence of PAD in this study was 41.3%. *Chi-square* analysis found prevalence ratio of PAD based on A1C $\geq$ 7, LDL $\geq$ 100 mg / dl, cholesterol total $\geq$ 200 mg / dl, were 2.55 (95% CI 1.2 to 5.3), P=0.003; 1.7 (95% CI 1.08 to 2.68), P=0.034; and 1.97 (95% 1.12 to 3.45), P=0.01; and 2.7 (95% CI 1.16 to 6.68), P=0.02. Logistic regression analysis found that A1C affect the incidence of PAD [OR=0.318 (95% CI 0.100 to 0.900),P=0.043. *Peripheral arterial diseases* is one of the complications of diabetes with high morbidity and mortality. The prevalence of PAD in patients with Type 2 diabetes in

Sanglah Hospital was 43%.  $A1C \geq 7$  is a associated factor for the incidence of PAD in patients with type 2 diabetes. [MEDICINA.2016;49(2):182-7]

**Keywords:** type 2 diabetes, A1C, PAD

## Pendahuluan

Pandemi diabetes melitus (DM), khususnya DM tipe 2 (DMT2) kini menjadi teror serius bagi manusia di dunia. Prevalens DM terus meningkat dari tahun ke tahun.<sup>1</sup>

Komplikasi DM sudah dimulai sejak dini sebelum diagnosis ditegakkan. Sekitar 50% pada saat diagnosis ditegakkan sudah menderita komplikasi kronik: 14% dengan gangguan aliran darah ke tungkai atau mengalami *peripheral arterial diseases* (PAD).<sup>2</sup> Pada penderita PAD dengan gejala, didapatkan 20% dengan DM. Prevalens ini diperkirakan lebih banyak karena sebagian besar kasus PAD bersifat tidak bergejala. Komplikasi DM tersebut mengurangi produktivitas dan harapan hidup pasien sampai 15 tahun. Komplikasi kronik seperti PAD juga menimbulkan kecacatan karena amputasi yang cukup tinggi mencapai 8/1000 pasien, dengan prevalens sekitar 4%.<sup>1</sup> Dislipidemia aterogenik, peningkatan ROS, AGE, inflamasi kronik, mengakibatkan kondisi pro-aterogenik pada DMT2 termasuk perubahan komponen seluler pembuluh darah perifer dan faktor hemostasis.<sup>3</sup> Hal ini akan menimbulkan aterosklerosis pada DM, yang dikenal sebagai PAD. *Peripheral arterial diseases* sebagai manifestasi dari aterosklerosis ditandai dengan aterosklerosis oklusi yang timbul pada extremitas bawah.<sup>4</sup> Sebagian besar PAD tidak bergejala, kurang dari 50% dengan gejala khas yakni 1/3 nya dengan klaudikasio (nyeri, kram pada kaki saat berjalan yang membaik dengan istirahat) dan sisanya dengan gejala yang lebih yang dikenal dengan istilah *critical limb ischemia*.<sup>4</sup> Diabetes dan merokok dikatakan sebagai faktor risiko utama PAD. Faktor risiko yang lain yang pernah diteliti seperti usia tua, hipertensi, dan hiperlipidemia. Data lokal di RSUP sanglah mengenai prevalens PAD pada penderita DMT2 juga sudah lama belum pernah diteliti kembali. Berdasarkan uraian latar belakang di atas, dapat dirumuskan suatu masalah yakni berapakah

prevalens PAD dan kadar A1C berhubungan dengan kejadian PAD pada penderita DMT2 di Poliklinik Endokrin dan Diabetes RSUP Sanglah. Berdasarkan uraian latar belakang dan rumusan masalah di atas, tujuan dilakukannya penelitian ini adalah untuk mengetahui prevalens PAD dan hubungan kadar A1C terhadap kejadian PAD pada penderita DMT2 di Poliklinik Endokrin dan Diabetes RSUP Sanglah.

## Bahan dan metode

Penelitian ini menggunakan rancangan potong-lintang analitik untuk mengetahui adanya hubungan antara kadar A1C berhubungan dengan kejadian PAD pada penderita DMT2 dipoliklinik endokrin dan diabetes RSUP Sanglah.

Populasi target adalah semua penderita DMT2 yang kontrol rutin. Populasi terjangkau adalah semua pasien DMT2 yang menjalani pengobatan di Poliklinik Endokrin dan Diabetes/pusat diabetes (*Diabetes Centre*) RSUP Sanglah Denpasar. Sampel (*intended sample*) dipilih dari populasi terjangkau, setelah lolos kriteria inklusi yakni pasien DMT2 yang menjalani pengobatan DMT2, baik dengan OAD, insulin atau kombinasi OAD dan insulin. Kriteria eksklusi yakni penderita DMT2 dengan CKD *stage* 5 yang menjalani dialisis, anemia berat, keganasan, sirosis hati. Sebanyak 104 pasien DMT2 yang dapat lolos sebagai kriteria inklusi dan eksklusi (47 orang lelaki dan 57 orang perempuan) ikut serta dalam penelitian ini. Dari 104 penderita DMT2 didapatkan jumlah penderita dengan PAD mencapai 43 orang (41,3%). Pemeriksaan glukosa plasma dengan metode *heksokinase*, tinggi badan diukur dengan skala vertikal mempergunakan *headboard* yang dapat digerakkan secara horisontal, tekanan darah diukur dengan *spigmomanometer* air raksa, indeks masa tubuh menggunakan menggunakan formula penghitungan  $IMT = (BB \text{ dalam ukuran kg}) / (TB^2 \text{ dalam ukuran m}^2)$ , ABI diukur dengan menggunakan alat ABI.

Uji normalitas yang digunakan untuk data numerik dilakukan uji normalitas *Shapiro-Wilk*, apabila data tersebut tidak berdistribusi normal, maka untuk dapat dilakukan uji hipotesis dengan asumsi distribusi normal dapat dilakukan transformasi data menggunakan transformasi logistik, analisis bivariante dengan uji *Chi-square*, bila syarat uji *Chi-square* tidak terpenuhi maka dipakai uji alternatif *Fisher*, uji multivariat dapat dipakai untuk melihat hubungan antara satu atau lebih variabel

dependen dengan satu atau lebih variabel independen. Analisis statistik menggunakan perangkat lunak SPSS versi 16.

### Hasil

Dari analisis bivariat *Chi-square* didapatkan rasio prevalens PAD pada A1C  $\geq 7$ , perokok, LDL  $\geq 100$  mg/dl, kolesterol total  $\geq 200$  mg/dl masing - masing: 2,55 (P=0,003); 1,7 (P=0,034); 1,97 (P=0,01); dan 2,7 (P=0,02) yang disajikan secara lebih lengkap pada **Tabel 1**.

**Tabel 1.** Analisis bivariat (*Chi-square*) A1C, LDL, dan kolesterol dengan PAD

Variabel		PAD (n=43)	Non-PAD (n=61)	RP	P	IK95%
A1C	$\geq 7$	37 (52,9%)	3 (47,1%)	2,55	0,003	1,2 sampai 5,3
	$< 7$	6 (20,7%)	23 (79,3%)			
LDL	$\geq 100$	32 (51,6%)	30 (48,4%)	1,97	0,01	1,12 sampai 3,45
	$< 100$	11 (26,2%)	31 (73,86%)			
Kolesterol total	$\geq 200$	19 (54,43%)	13 (40,6%)	2,7	0,02	1,16 sampai 6,68
	$< 200$	22 (34,4%)	42 (65,6%)			

Dari hasil analisis bivariat **Tabel 1** bahwa A1C, perokok, LDL dan kolesterol total berhubungan secara bermakna dengan PAD pada penderita DMT2. Untuk melihat **Tabel 2** Hasil analisis regresi logistik.

pengaruhnya secara simultan terhadap kejadian PAD dilakukan analisis regresi logistik, dengan hasil diuraikan pada **Tabel 2**.

Variabel	PAD		P	IK95%
	Koefisien (B)	Kekuatan hubungan (Exp.B)		
A1C	-1,147	0,318	0,043	0,100 sampai 0,900
Konstanta	2,489			

Dari analisis multivariat regresi logistik didapat bahwa A1C berpengaruh terhadap kejadian PAD [RO=0,318 (IK95% 0,1 sampai 0,9), P=0,043.

### Diskusi

Pada penelitian ini didapatkan kadar A1C berhubungan dengan PAD pada penderita DMT2. Prevalens PAD pada kadar A1C  $\geq 7$  lebih tinggi dan bermakna secara statistik dengan RP=2,55 (IK95% 1,2 sampai 5,3); P=0,003. Hasil penelitian ini konsisten dengan apa yang didapat kan oleh Muntner dkk<sup>5</sup> melalui studi *cross-sectional* terhadap 4.526 sampel penderita DM dan non-DM dari tahun 1992 sampai 2002 dengan usia 40 tahun ke atas. Pada studi ini

mendapatkan prevalens PAD lebih tinggi pada kelompok DM dengan kadar A1C  $\geq 7\%$ . Dalam penelitian ini disimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar A1C yang lebih tinggi dengan PAD pada penderita DM bahkan pada penderita non-DM. Kadar A1C juga ditemukan berperan sebagai faktor risiko bermakna bagi PAD pada beberapa studi kohort prospektif dengan *hazard ratio* mencapai 1,21 (IK95% 1,12 sampai 1,29).<sup>5-9</sup> Kadar A1C bukan hanya sebagai marker bagi status kontrol glikemik, tetapi juga sebagai prediktor bagi progresivitas DM serta komplikasi makro dan mikrovaskuler.<sup>11,12</sup> Studi meta-analisis membuktikan setiap peningkatan 1% kadar

A1C terbukti meningkatkan risiko PAD sebesar 26% dan suatu studi kohort prospektif mendapatkan RR kadar A1C terhadap PAD sekitar 1 sampai 1,6.<sup>6-8</sup> Komplikasi kronis DMT2 yakni PAD adalah manifestasi aterosklerosis dan inflamasi kronik pada arteri yang menyebabkan stenosis dan kerapuhan endotel.<sup>12</sup> Hiperglikemia pada DM akan meningkatkan produksi *reactive oxygen species* (ROS) yang merupakan radikal bebas utama pada DM karena auto-oksidasi glukosa dan glikasi protein yang merupakan tahapan awal atherogenesis.<sup>12,13</sup> Parameter A1C sendiri merupakan produk dan parameter glikosilasi yang berkaitan dengan kondisi hiperglikemia kronik pada DMT2. Dalam studi ini dari analisis bivariat didapatkan hubungan bermakna antara LDL, kolesterol total (KT) dan PAD pada DMT2. Rasio prevalen PAD pada LDL $\geq$ 100 mg/dl dan KT  $\geq$ 200 mg/dl berturut-turut 1,97 (IK95% 1,12 sampai 3,45), P=0,01 dan 2,7 (IK95% 1,16 sampai 6,68). Meskipun dalam analisis multivariat regresi linier tidak bermakna secara statistik, secara kerangka patofisiologi LDL memainkan peranan yang cukup sentral bagi terjadinya aterosklerosis dan PAD. Dislipidemia aterogenik terutama ditandai dengan terbentuknya LDL yang khas yaitu *small-dense* LDL atau LDL yang kecil dan padat (LDL-pk).<sup>18,19</sup> Kondisi lipoprotein ini berhubungan dengan resistensi insulin. *Low density lipoprotein-pk* lebih aterogenik karena lebih mudah mengalami oksidasi dan ambilan oleh dinding arteri.<sup>20</sup> *Low density lipoprotein-pk* menjadi sangat aterogenik karena beberapa hal yakni ukuran yang lebih kecil mudah melewati endotel atau penetrasi ke intima arteri, menurunnya ikatan LDL-pk dengan reseptor LDL memperlama beredarnya LDL di sirkulasi dengan demikian cukup waktu untuk infiltrasi ke dalam intima, LDL-pk lebih mudah mengalami oksidasi baik oleh ROS ataupun oleh lipooksigenase yang dikeluarkan oleh makrofag.<sup>19</sup> *Low density lipoprotein* teroksidasi inilah sebagai tahapan awal dalam terbentuknya sel busa

(*foam cell*) di intima yang akan menjadi plak atheroma.

Pada penderita DMT2, LDL juga dapat mengalami glikosilasi, prosesnya sama dengan proses glikasi pembentukan A1C. *Low density lipoprotein* yang mengalami glikasi akan memiliki waktu paruh yang lebih lama sehingga kemungkinan untuk membentuk plak aterogenik. Dislipidemia memegang peranan paling sentral dalam terjadinya aterosklerosis pada penderita DMT2. Selain dislipidemia, terjadinya PAD juga harus melibatkan disfungsi endotel yang mengakibatkan inflamasi, agregasi platelet, trombogenesis, dan penurunan elastisitas endotel. Pada penelitian ini didapatkan kadar A1C berhubungan dengan PAD pada penderita DMT2.

### Simpulan

Dari hasil-hasil penelitian ini disimpulkan bahwa kadar A1C berpengaruh kejadian PAD pada penderita DMT2.

### Daftar pustaka

1. IDF. IDF Diabetes Atlas 2012 Updated (Poster Format). Edisi ke-5. Brussels: International Diabetes Federation; 2012. h. 1-2.
2. Gao L, Mann GE. Vascular NAD(P)H Oxidase Activation in Diabetes; A Double-Edge Sword in Redox Signaling. *Cardiovascular Research*. 2009;82:9-20.
3. Prakasha. Association of Blood Inflammatory Markers with Ankle Brakial Pressure Index with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diab Care*. 2012;3(7):317-21.
4. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA*. 2002;287:2570-81.
5. Muntner P, Wildman RP, Reynold K, DeSalvo KR, Chen J. Relationship Between HBA1c and Peripherral Arterial Disease. *Diabetes Care*. 2012;28:1981-7.
6. Prakasha P. Association of Blood Inflammatory Markers with Ankle Brakial Pressure Index with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diab Care*. 2012;3(7):317-21.

7. Selvin E. Metha Analysis: Glycocolated Haemoglobin and Cardiovascular Diseases in Diabetes. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):421-31.
8. Selvin E. Prevalence of and Risk Factor for PAD in the United States: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation.* 2004;110(6):738-43.
9. Selvin E, Wattanakit K, Stefes M, Coresh J, Sharet AR. HBA1c and Peripherral Arterial Disease in Diabetes. *Diabetes Care.* 2003;29:877-82.
10. Althouse A. Risk Factor for Incident Peripheral Arterial Diseases. *Diabetes Care.* 2014;37:1342-56.
11. DeFronzo RA. Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Med Clin N Am.* 2004; 88:787-835.
12. Kangralkar VA, Shivraj D, Bandivadekar. Oxidative Stress and Diabetes. *Int J of Pharmacol App.* 2010;1(1):38-45.
13. Heijden M. Risk of Recurrent Cardio Vascular Event in Individuals With Type 2 Diabetes or Intermediete Hyperglycemia: The Hoorn Study. *Diabetes Care.* 2013;36(11)3489-3502.
14. Deguchi T, Raymod R, Hashiguci T, Arimura T. Antiplatelet Therapy, Diabetic Neuropathy and Peripheral Vascular Disease: A Unitary Approach. *J Diabetes Metab.* 2012;4:2-6.
15. Libby P. Inflammation in Atherosclerosis. *Nature.* 2012;247(3):349-58.
16. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative Stress and Stress-Activated Signaling Pathway: A Unifying Hypothesis of Type 2 Diabetes. *Endocrine Review.* 2003;23(5):599-622.
17. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky MP. Type 2 Diabetes, Insulin Secretion and  $\beta$ -cell mass. *Current Moleculer Medicine.* 2003;89:2601-07.
18. Krauss RM. Lipids and Lipoproteins in Patients With Type Diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1496-1504.
19. Malloy MJ, Kane JP. Disorders of Lipoprotein Metabolism. In: Greenspan, FS, Gardner DG, editors. *Basic and Clinical Endocrinology.* Edisi ke-7. New York: Lange/McGraw-Hill; 2004. h. 766-92.
20. Solano MP, Goldberg RB. Lipid Management in Type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes Care.* 2006;1:27-32.
21. Abdul Ghani M. Contributions of  $\beta$ -Cells Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *International J of Biomed Research.* 2006;29(5):1130-36.
22. ADA (American Diabetes Association). Peripheral Arterial Disease in People with Diabetes. *Diab Care.* 2003;26(12):3333-41.

