

Metabolic Syndrome : an Emerging Risk Factor for Congestive Heart Failure

Erick Hoetama, Bambang Hermawan

Background : Congestive heart failure (CHF) and metabolic syndrome (MetS) are both current major cardiovascular problems. Until recently, the connection between them has not been well understood yet. Mets is composed by several facets which is closely related with the pathophysiology of CHF. This study will try to discuss the relationship between Mets and CHF.

Methods: We conducted an observational analytic study using cross sectional design. Subjects were gathered from January until March 2015. All data are descriptively presented, and analyzed using bivariate and multivariate method.

Results: MetS itself does not account as risk factor for CHF (OR 1,49; CI95% 0,67-3,32; $p=0,328$). Component of Mets which shows significant relationship with CHF are raised blood pressure (OR 6,82; CI95% 1,47-31,53; $p=0,014$) and impaired glucose tolerance (OR 5,95; CI95% 3,26-10,85; $p=0,000$)

Conclusion: Some elements of Mets, not Mets per se, are strong independent predictor for congestive heart failure.

(J Kardiol Indones. 2015;36:145-50)

Keywords: metabolic syndrome, congestive heart failure, risk factor

¹Faculty of Medicine Universitas Indonesia

²H. Marsidi Judono District Hospital, Belitung

Sindrom Metabolik sebagai Faktor Risiko Gagal Jantung Kongestif

Erick Hoetama, Bambang Hermawan

Pendahuluan: Gagal jantung kongestif (CHF) dan sindrom metabolik (MetS) merupakan masalah kardiovaskular utama di berbagai negara maju maupun berkembang. Sampai sekarang, hubungan antara keduanya belum diketahui secara pasti. Mets sebagai kumpulan faktor risiko kardiovaskular terdiri dari beberapa komponen yang erat hubungannya dengan patofisiologi terjadinya gagal jantung kongestif. Studi ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara Mets dengan CHF.

Metode: Studi ini bersifat observasional analitik dengan desain potong lintang. Subjek penelitian diperoleh dari bulan Januari hingga Maret 2015. Data yang terkumpul dipaparkan secara deskriptif lalu dianalisis secara bivariat dan multivariat.

Hasil: Mets bukan merupakan faktor risiko independen dari CHF (RO 1,49; IK95% 0,67-3,32; p=0,328). Komponen Mets yang memiliki hubungan bermakna dengan CHF adalah pre-hipertensi (RO 6,82; IK95% 1,47-31,53; p=0,014), dan toleransi glukosa terganggu (RO 5,95; IK95% 3,26-10,85; p=0,000).

Kesimpulan: Beberapa komponen dari Mets, bukan Mets itu sendiri, merupakan faktor risiko terjadinya CHF.

(J Kardiologi Indones. 2015;36:145-50)

Kata kunci: sindrom metabolik, gagal jantung kongestif, faktor risiko

Penyakit kardiovaskular sampai sekarang masih merupakan masalah kesehatan utama baik di negara maju maupun negara berkembang. Laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2008 menunjukkan bahwa penyakit kardiovaskular menempati posisi pertama penyebab angka kematian, yaitu sebesar 17,3 juta.¹ Di samping stroke dan penyakit jantung koroner (PJK), penyakit gagal jantung kongestif/*congesive heart failure* (CHF) merupakan

masalah kardiovaskular yang prevalensinya semakin meningkat. Di Amerika Serikat, setiap tahunnya terdapat 67.000 kasus baru dengan risiko terjadinya CHF pada populasi diatas 40 tahun sebesar 20%.² Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar tahun 2013, angka kejadian CHF di Indonesia sebesar 0,3%.³

CHF adalah suatu kondisi ketidakmampuan jantung memompa darah dalam jumlah yang cukup untuk memenuhi kebutuhan metabolisme jaringan tubuh. Diagnosis CHF ditegakkan berdasarkan tanda dan gejala yang ditimbulkan akibat patofisiologi yang mendasarinya Pemeriksaan penunjang seperti ekokardiografi, elektrokardiografi, radiologi dan laboratorium juga membantu dalam penegakkan diagnosis CHF.⁴ Meskipun etiologi CHF tersering adalah PJK dan hipertensi, pada sebagian besar

Alamat Korespondensi

Dr. Erick Hoetama,¹Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia, ²Rumah Sakit Umum H. Marsidi Judono, Kabupaten Belitung. No telp/alamat email responden : 081291005745/erick.hoetama@gmail.com

kasus tidak didapatkan kondisi tersebut. Penelitian menunjukkan adanya hubungan antara resistensi insulin dengan CHF. Selain itu, faktor-faktor inflamasi juga turut berperan pada proses terjadinya CHF.^{5,6}

Sindrom metabolik/*Metabolic Syndrome* (MetS) merupakan sekumpulan faktor risiko yang berkaitan dengan peningkatan angka kejadian diabetes melitus tipe 2 (DM tipe II) dan aterosklerosis. Pasien dengan MetS dilaporkan memiliki risiko 5 kali lipat lebih besar untuk menderita DM tipe II. Prevalensi kejadian MetS di Amerika Serikat mencapai 25%, sedangkan di Indonesia pada populasi lanjut usia sebesar 14,9%.⁸ Kriteria MetS berdasarkan *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Planner III* (NCEP-ATP III) yang dimodifikasi untuk kawasan Asia menyebutkan bahwa diagnosis MetS dapat ditegakkan apabila memenuhi 3 dari 5 kriteria berikut: (1) ukuran lingkar pinggang (≥ 90 cm untuk laki-laki dan ≥ 80 cm untuk perempuan), (2) kadar trigliserida plasma ≥ 150 mg/dL, (3) kadar HDL plasma (< 40 mg/dL untuk laki-laki dan < 50 mg/dL untuk perempuan), (4) tekanan darah (sistolik ≥ 130 mmHg atau diastolik ≥ 85 mmHg), (5) kadar glukosa darah puasa ≥ 100 mg/dL.⁹

Patofisiologi MetS diketahui berkaitan dengan resistensi insulin dan peningkatan faktor-faktor proinflamasi (CRP, IL-6 dan lain-lain), sehingga sindrom ini sering disebut sindrom resistensi insulin. Meskipun demikian, tidak semua pasien dengan MetS memiliki resistensi insulin.⁹ Hubungan antara MetS dengan insidens terjadinya CHF belum sepenuhnya diketahui. Seperti yang telah disebutkan sebelumnya, pasien dengan MetS berisiko lebih besar menderita PJK dan DM tipe II yang pada akhirnya menyebabkan komplikasi berupa CHF. Hal ini menunjukkan bahwa secara tidak langsung MetS merupakan faktor risiko penting terjadinya CHF. Faktor risiko lain yang juga sudah diketahui berperan pada patofisiologi CHF adalah obesitas.⁷ Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan antara sindrom metabolik dengan gagal jantung kongestif.

Metode penelitian

Penelitian ini bersifat studi observasional analitik dengan desain penelitian potong lintang (*cross sectional*). Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Daerah Belitung dari Januari sampai Maret 2015. Subjek penelitian ini adalah pasien usia dewasa yang baru pertama kali berobat ke poli jantung RSUD Belitung pada bulan Januari hingga Maret 2015. Pemilihan sampel penelitian menggunakan metode *consecutive sampling*, yaitu semua masyarakat yang datang berobat ke poli penyakit dalam pada bulan Januari hingga Maret 2015 yang memenuhi kriteria pemilihan diambil sebagai subjek. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah pasien dengan gagal jantung akibat kelainan katup bawaan, pasien dengan penyakit ginjal kronik, dan pasien dengan riwayat sindroma koroner akut.

Data yang diperoleh kemudian dilaporkan secara deskriptif, dan dianalisis secara bivariat dan multivariat. Pemaparan secara deskriptif berupa karakteristik subjek, meliputi usia, jenis kelamin, ukuran lingkar pinggang, kadar trigliserida, kadar HDL, nilai tekanan darah sistolik dan diastolik, kadar glukosa darah puasa (GDP), kadar LDL, dan kebiasaan merokok. Analisis bivariat

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian.

Variabel	Total (n= 228)
Usia (tahun)	56,8 ± 6,1
Lingkar pinggang (cm)	89,1 ± 9,3
Tekanan darah sistolik (mmHg)	142,4 ± 12,7
Tekanan darah diastolik (mmHg)	83,9 ± 5,1
Glukosa darah puasa (mg/dL)	118,1 ± 40,2
Kolesterol HDL (mg/dL)	45,7 ± 9,2
Trigliserida (mg/dL)	146,5 ± 33,7
Kolesterol LDL (mg/dL)	118,1 ± 29,2
Jenis kelamin laki-laki (n,%)	147 (64,5)
Kebiasaan merokok (n,%)	118 (51,8)

Tabel 2. Prevalensi gagal jantung kongestif dan sindrom metabolik beserta komponennya.

Variabel	Laki-laki (%)	Perempuan (%)	Total (%)
Gagal jantung kongestif	45,6	45,7	45,6
Sindrom metabolik	36,7	39,5	37,7
Pre-hipertensi	90,5	86,4	89,0
Toleransi glukosa terganggu	49,7	48,1	49,1
Hipertrigliseridemia	27,9	28,1	34,6
Kadar HDL-C rendah	39,5	34,6	37,7
Obesitas sentral	51,7	55,6	53,1

menilai hubungan antara MetS (berdasarkan kriteria ATP III yang dimodifikasi untuk Asia) dan masing-masing komponennya beserta faktor risiko lain dengan CHF (berdasarkan kriteria *Framingham*). Faktor risiko lain yang dimaksud adalah usia (≥ 45 tahun untuk laki-laki dan ≥ 55 tahun untuk perempuan), kadar LDL plasma (LDL ≥ 100 mg/dl), dan kebiasaan merokok. Metode analisis bivariat yang digunakan adalah uji *chi square*. Selain nilai p, dicari juga rasio odds (RO) untuk menilai estimasi risiko terjadinya CHF. Analisis

multivariat menilai hubungan MetS beserta masing-masing komponennya dengan CHF. Metode analisis multivariat yang digunakan adalah regresi logistik.

Hasil

Karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada tabel 1 dan tabel 2. Data pada tabel 1 memperlihatkan bahwa sebagian besar subjek adalah laki-laki (64,5%),

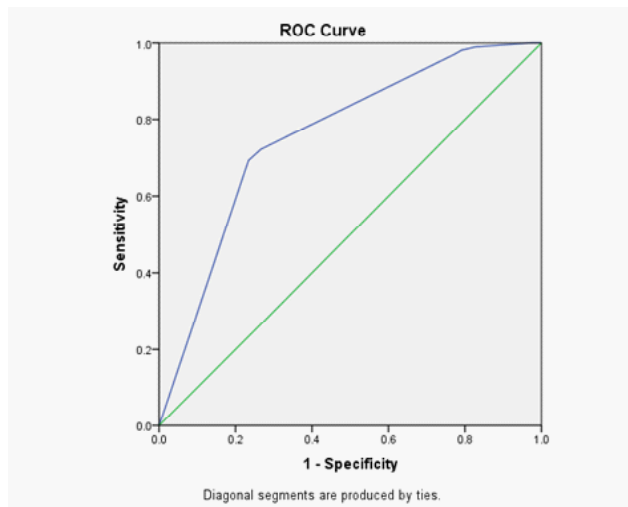
Tabel 3. Analisis bivariat antara sindrom metabolik dan komponennya beserta faktor risiko lain dengan gagal jantung kongestif.

		Gagal jantung				p	OR	IK 95%	
		Ya		Tidak				Min	Maks
		n	%	n	%				
Sindrom Metabolik	Ya	59	68,6	27	31,4	0,000	4,710	2,647	8,383
	Tidak	45	31,7	97	68,3				
Obesitas sentral	Ya	60	49,6	61	50,4	0,200	1,408	0,833	2,380
	Tidak	44	41,1	63	58,9				
Pre-hipertensi	Ya	102	50,2	101	49,8	0,000	11,614	2,668	50,555
	Tidak	2	8,0	23	92,0				
Toleransi glukosa terganggu	Ya	76	67,9	36	32,1	0,000	6,634	3,709	11,868
	Tidak	28	24,1	88	75,9				
Hipertriglisideremia	Ya	38	48,1	41	51,9	0,583	1,116	0,674	2,014
	Tidak	66	44,3	83	55,7				
Kadar HLD-C rendah	Ya	47	54,7	39	45,3	0,033	1,797	1,046	3,087
	Tidak	57	40,1	85	59,9				
Usia	Ya	100	47,4	111	52,6	0,057	2,928	0,925	9,273
	Tidak	4	23,5	13	76,5				
Merokok	Ya	57	48,3	61	51,7	0,398	1,253	0,743	2,112
	Tidak	47	42,7	63	57,3				
Kadar LDL-C tinggi	Ya	74	49,0	77	51,0	0,150	1,506	0,862	2,631
	Tidak	30	39,0	47	61,0				

Tabel 4. Hasil analisis multivariat antara sindrom metabolik dan komponennya beserta faktor risiko lain dengan gagal jantung kongestif.

Variabel	Rasio odds (IK 95%), nilai p	
	Analisis bivariat	Adjusted OR
Sindrom metabolik	4,71 (2,64-8,38), p=0,000	1,49(0,67-3,32), p=0,328
Obesitas sentral	1,40 (0,83-2,38), p=0,200	1,14(0,59-2,22), p=0,695
Pre-hipertensi	11,61 (2,67-50,55), p=0,000	6,82(1,47-31,53), p=0,014
Toleransi glukosa terganggu	6,63 (3,70-11,86), p =0,000	5,95(3,26-10,85), p=0,000
Kadar HDL rendah	1,79 (1,04-3,08), p=0,033	1,62(0,87-3,00), p=0,127
Usia	2,93(0,93-9,27),p=0,057	3,08(0,86-11,09),p=0,085
Kadar LDL-C tinggi	1,52(0,86-2,63),p=0,15	1,15(0,60-2,22),p=0,668

*Variabel triglisiderida dan merokok tidak ikut dalam analisis karena tidak memenuhi syarat regresi logistik



Gambar 1. Kurva Receiver Operating Characteristic (ROC)

memiliki rerata usia 57 tahun, sebagian besar merokok (51,8%) dan memiliki riwayat penyakit kardiovaskular di keluarga (53,5%). Sedangkan dari parameter metabolik, subjek penelitian memiliki rerata lingkar pinggang lingkar pinggang 89 cm, tekanan darah sistolik 142 mmHg, tekanan darah diastolik 84 mmHg, GDP 118 mg/dL, kadar HDL 46 mg/dL, kadar LDL 118 mg/dL, dan kadar trigliserida 147 mg/dL. Penelitian ini menunjukkan prevalensi CHF sebesar 45,6%, sedangkan prevalensi MetS sebesar 37,7%. Prevalensi CHF maupun MetS pada perempuan lebih tinggi dibanding pada laki-laki, yaitu sebesar 45,7% dan 39,5%.

Analisis bivariat pada tabel 3 menunjukkan hubungan yang bermakna antara MetS dengan CHF dengan rasio odds sebesar 4,71 (IK95% 2,65-8,38; $p=0,000$). Variabel lain pada analisis bivariat yang juga memiliki hubungan yang bermakna dengan CHF, adalah pre-hipertensi (RO 11,61; IK95% 2,67-50,55; $p=0,000$), toleransi glukosa terganggu (RO 6,63; IK95% 3,70-11,86; $p=0,000$), dan kadar HDL rendah (RO 1,79; IK95% 1,04-3,08; $p=0,033$). Hasil regresi logistik pada tabel 4 menunjukkan bahwa hanya dua komponen MetS yang memiliki hubungan bermakna dengan CHF, yaitu pre-hipertensi (RO 6,82; IK95% 1,47-31,53; $p=0,014$), dan toleransi glukosa terganggu (RO 5,95; IK95% 3,26-10,85; $p=0,000$). Sementara itu MetS sendiri tidak memiliki hubungan bermakna dengan CHF (RO 1,49; IK95% 0,67-3,32; $p=0,328$). Nilai *Area Under Curve* (AUC) pada gambar 1 memberikan hasil yang cukup baik yaitu sebesar 76%.

Diskusi

Studi ini menunjukkan bahwa prevalensi sindrom metabolik sebesar 37,7%, dengan prevalensi pada perempuan (39,5%) lebih tinggi dibandingkan dengan laki-laki (36,7%). Hasil ini cukup berbeda dengan penelitian Kamso yang menyatakan prevalensi MetS di Indonesia sebesar 19,8%.⁸ Studi prevalensi tentang MetS di populasi Asia Timur dan Asia Tenggara memberikan hasil yang juga berbeda. Prevalensi MetS di Filipina pada studi tersebut lebih tinggi pada perempuan yaitu sebesar 23,6%, sedangkan prevalensi MetS di Taiwan lebih tinggi pada laki-laki yaitu sebesar 23,8%.¹¹ Perbedaan ini kemungkinan disebabkan adanya variasi pada kriteria MetS yang digunakan. Sampai saat ini terdapat berbagai macam kriteria yang dipakai untuk mendiagnosis suatu MetS, antara lain kriteria WHO, NCEP-ATP III, *European Group for Study of Insulin Resistance* (EGIR), dan *International Diabetes Foundation* (IDF).⁹ Prevalensi gagal jantung kongestif pada penelitian ini adalah 45,6%. Prevalensi pada perempuan tidak berbeda signifikan dengan laki-laki, yaitu 45,7% dan 45,6%. Hasil serupa juga didapat pada studi epidemiologi gagal jantung di Asia oleh Yasuhiko. Studi tersebut menunjukkan bahwa prevalensi gagal jantung sebesar 42% pada perempuan dan 46% pada laki-laki.¹²

Terdapat banyak faktor risiko terjadinya CHF. Beberapa dari faktor risiko tersebut, yaitu obesitas, kadar HDL, tekanan darah sistolik dan diastolik, serta glukosa darah merupakan komponen dari MetS.¹³ Hal ini membuat MetS secara tidak langsung berkaitan dengan insidens CHF. Hingga saat ini, mekanisme bagaimana MetS menyebabkan CHF belum dipahami sepenuhnya. Sebagian ahli berpendapat bahwa MetS menyebabkan perubahan pada sel otot jantung. Pada pasien dengan MetS terjadi peningkatan deposisi kolagen pada miokardium, sehingga komplians miokardium menurun. Selain itu juga terjadi hipertrofi sel otot jantung dan fibrosis perivaskular. Semua kondisi tersebut pada akhirnya menyebabkan gagal jantung. Mekanisme lain terjadinya CHF pada MetS adalah aktivasi berlebihan dari sistem renin angiotensin aldosteron dan sistem saraf simpatik.¹⁴⁻¹⁵

Analisis bivariat pada studi ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan yang bermakna antara sindrom metabolik dengan gagal jantung kongestif (RO 4,71; IK95% 2,65-8,38; $p=0,000$). Hal ini menunjukkan bahwa subjek dengan MetS memiliki risiko 4,71 kali untuk menderita CHF. Selanjutnya setelah dilakukan analisis regresi logistik, ternyata hanya ada dua komponen

pada MetS yang berpengaruh pada CHF, yaitu prehipertensi (RO 6,82; IK95% 1,47-31,53; p=0,014), dan toleransi glukosa terganggu (RO 5,95; IK95% 3,26-10,85; p=0,000). Sindrom metabolik sendiri ternyata terbukti bukan merupakan faktor risiko independen terjadinya gagal jantung kongestif (RO 1,49; IK95% 0,67-3,32; p=0,328). Hasil serupa diperoleh pada studi *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) yang menunjukkan bahwa MetS bukan merupakan prediktor independen terjadinya CHF (HR 1,08; IK95% 0,63-1,86). Komponen MetS yang memiliki hubungan bermakna dengan CHF pada studi tersebut, adalah obesitas (HR 1,83; IK95% 1,14-2,92) dan GDP (HR 1,20; IK95% 1,04-1,38).¹⁶ Penelitian yang dilakukan oleh Suzuki memberikan hasil lain. Pada studi ini diketahui bahwa MetS memiliki hubungan bermakna dengan CHF (HR 1,56; IK95% 1,36-1,79). Komponen MetS yang memiliki hubungan bermakna dengan CHF pada studi tersebut, adalah HDL (HR 1,32; IK95% 1,15-1,52) dan tekanan darah (HR 2,17; IK95% 1,83-2,57).¹⁰ Tiga studi populasi lain juga memperoleh hubungan yang bermakna antara MetS dan CHF. Masing-masing studi memiliki HR 1,40 IK 95% 1,12-1,76, HR 1,49 IK95% 1,10-2,00, dan HR 1,80 IK95% 1,11-2,91.¹⁷⁻¹⁹

Kesimpulan

Sindrom metabolik mungkin bukan merupakan faktor risiko langsung terjadinya gagal jantung kongestif, namun beberapa komponennya merupakan faktor risiko gagal jantung yang sudah diketahui secara luas. Tatalaksana dari sindrom metabolik juga akan berpengaruh pada gagal jantung itu sendiri. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut mengenai hubungan sindrom metabolik dengan gagal jantung kongestif sangat diperlukan.

Daftar Pustaka

1. WHO. World Health Statistics 2008. {cited: April 2015}. Available from : <http://www.who.int/>
2. Lloyd JD, Adams R, Carnethon M. Heart disease and stroke statistics—2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119:e21–e181.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Republik Indonesia. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta 2013.
4. Yancy WD, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey ED, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation* 2013; 128: e240-e327.
5. Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J, Zethelius B, Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005;294:334–341.
6. Vasani RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107: 1486–1491.
7. Thethi T, Bratcher C, Fonsesca V. Metabolic Syndrome and Heart Failure. *Heart Failure Clin* 2006; 2:1-11.
8. Kamsi S. Metabolic syndrome in the Indonesian elderly. *Medical Journal of Indonesia* 2007; 16:3.
9. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA. AHA/NHLBI Scientific Statement Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*. 2005; 112: 2735-2752.
10. Suzuki T, Katz R, Jenny NC, Zakai NA, Lewinter MM, Barzilay JI, et al. Metabolic Syndrome, Inflammation, and Incident Heart Failure in the Elderly. *Circulation* 2008;1:242-248.
11. Netsel P, Lyu R, Low LP, Sheu WH, Nitiyant W, Saito I, et al. Metabolic syndrome: recent prevalence in East and Southeast Asia population. *Asia Pac J Clin Nutr* 2007;16(2):362-367.
12. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of Heart Failure in Asia. *Circ J* 2013;2209-2217.
13. Horwich TB, Fonarow GC. Glucose, Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes : Relevance to Incidence of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(4):283-293.
14. Rustchow S, Li J, Pauschinger M. Myocardial proteases and matrix remodelling in inflammatory heart disease. *Cardiovasc Res* 2006;69:646-656.
15. Prasad A, Quyyumi AA. Renin-angiotensin system and angiotensin receptor blockers in the metabolic syndrome. *Circulation* 2004;110:1507-1512.
16. Bahrami H, Bluemke D, Kronmal R, Bertoni AG, Lloyd DM, Shahar E, et al. Novel Metabolic Risk Factors for Incident Heart Failure and Their Relationship with Obesity in The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1775-1783.
17. McNeill AM, Katz R, Girman CJ, Rosamond WD, Wagenknecht LE, Barzilay JI, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease in older people; the cardiovascular health study. *J Am Geriatr Soc*.2006;54:1317-1324.
18. Butler J, Rodondi N, Zhu Y, Figaro K, Fazio S, Vaughan DE, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1595-1602.
19. Ingelsson E, Arnlov J, Lind L, Sundstrom J. The metabolic syndrome and risk of heart failure in middle-aged men. *Heart* 2006;92:1409-1413.