Pencegahan Penyakit Kardiovaskular pada Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan: Fokus pada Penggunaan Antiplatelet, Statin dan Antihipertensi yang Belum Rasional

Putri G. C. E. Lie¹, Sylvi Irawati^{1,2}, Bobby Presley^{1,2}

¹Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

²Pusat Informasi Obat dan Layanan Kefarmasian (PIOLK), Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia

Abstrak

Komplikasi penyakit kardiovaskular merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada pasien diabetes melitus (DM) sekaligus dapat menambah beban biaya bagi pasien maupun negara dalam era Jaminan Kesehatan Nasional (JKN). Sebagai salah satu upaya untuk mencegah dan mengurangi risiko tersebut, American Diabetes Association (ADA) merekomendasikan pemberian statin, antiplatelet, dan antihipertensi pada pasien DM. Penelitian ini bertujuan untuk melihat profil penggunaan obat untuk pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien DM rawat jalan. Penelitian ini bersifat non-eksperimental dan *cross-sectional*, dilakukan terhadap 100 pasien DM rawat jalan di sebuah rumah sakit di Surabaya selama periode November–Desember 2014. Hasil penelitian menunjukkan dari 100 pasien yang memenuhi kriteria penggunaan statin, hanya 25 pasien DM yang menggunakan statin. Sebanyak 23 (30,67%) pasien mendapatkan antiplatelet dari total 75 pasien DM yang memenuhi kriteria penggunaan antiplatelet. Antihipertensi ditemukan digunakan pada 42 pasien (87,50%) dari total 48 pasien DM dengan hipertensi, namun tidak semua pasien menggunakan *angiotensin-converting enzyme inhibitors* (ACEIs) atau *angiotensin-receptor blockers* (ARBs) sebagai pilihan terapi seperti yang direkomendasikan oleh berbagai pedoman terapi. Dengan demikian, secara keseluruhan penggunaan obat pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien DM masih belum optimal. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi faktor-faktor yang membatasi penggunaan obat pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular pada pasien DM.

Kata kunci: Antihipertensi, antiplatelet, diabetes melitus, pencegahan kardiovaskular, statin

Prevention of Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Outpatient: Focusing on Antiplatelet, Statins and Irrational Antihypertensive Drug Use

Abstract

Cardiovascular disease complication is a major cause of morbidity and mortality in diabetes mellitus (DM) patients and all at once is an addition to economic burden to both the patient and government in the era of universal coverage (UC). As one of strategies to prevent and reduce the risk of cardiovascular disease complication, American Diabetes Association (ADA) recommends the use of statins, antiplatelet, dan antihypertensive agents in DM patients. This study aimed to describe the profile of cardiovascular disease preventive drugs used in DM outpatients. This was non-experimental and cross-sectional study included 100 DM outpatients during the period of November–December 2014. This study found that only 25 out of 100 patients who met-statin criteria were on statins. Antiplatelet agents were only prescribed in 23 (30.67%) out of 75 DM patients who met criteria. Antihypertensive agents were used in 42 (87.50%) out of 48 DM patients who were hypertensive, however angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) or angiotensin-converting blockers (ARBs) were not used as an agent of choice as recommended by various guidelines. Overall, the use of cardiovascular disease preventive drugs in DM patients has yet to be optimal. Further research was needed to identify factors which confine the use of cardiovascular disease primary and secondary preventive drugs in DM patients.

Keywords: Antihypertensive, antiplatelet, cardiovascular prevention, diabetes mellitus, statins

Korespondensi: Putri Givella Carmelita Elie Lie, S.Farm., Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya, Indonesia, *email:* givellaputri@yahoo.co.id

Naskah diterima: 15 Oktober 2015, Diterima untuk diterbitkan: 28 April 2016, Diterbitkan: 1 September 2016

Pendahuluan

Diabetes melitus (DM) merupakan salah satu masalah kesehatan global di dunia. World Health Organization (WHO) (2014) menyatakan bahwa 347 miliar penduduk dunia menderita diabetes dan pada tahun 2030 diabetes diprediksi menjadi penyebab kematian utama ke tujuh di dunia.¹ Di Indonesia sendiri, prevalensi penduduk yang menderita diabetes berdasarkan diagnosis dokter ialah 1,5%.² Pasien DM tipe 2 memiliki risiko tinggi mengalami aterosklerosis yang berkontribusi pada meningkatnya risiko penyakit kardiovaskular.^{3,4} Penelitian lain juga menyebutkan bahwa dislipidemia dan gangguan fungsi platelet merupakan faktor risiko kardiovaskular pada pasien DM tipe 1.⁵ Beberapa penelitian menunjukkan angka kejadian kardiovaskular serta angka kematian akibat penyakit kardiovaskular pada pasien DM yang cukup tinggi, yang mana pasien DM memiliki risiko 2–3 kali yang lebih tinggi mengalami penyakit kardiovaskular.^{6,7}

Melihat besarnya risiko morbiditas dan mortalitas akibat penyakit kardiovaskular, maka penggunaan obat untuk pencegahan penyakit kardiovaskular memiliki peran yang penting. Menurut salah satu pedoman terapi DM yang diterbitkan oleh American Diabetes Association (ADA) pada tahun 2015, terapi statin dan antiplatelet direkomendasikan baik untuk pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular pada pasien DM.³ Beberapa penelitian telah menunjukkan efektivitas dari penggunaan statin dalam hal pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular pada pasien DM.^{8,9} Bukti efektivitas yang sama dalam mengurangi risiko penyakit kardiovaskular pada pasien DM juga ditemukan pada penggunaan antiplatelet, khususnya pada penggunaan aspirin dengan dosis rendah.^{10,11}

Selain pemberian statin dan aspirin, ADA juga merekomendasikan pemberian

antihipertensi pada pasien DM dengan hipertensi. Hal ini didukung oleh penelitian sebelumnya yang menunjukkan penurunan kejadian penyakit jantung koroner, stroke, dan penyakit ginjal diabetik dengan adanya penurunan tekanan darah hingga mencapai <140/90 mmHg pada pasien DM.¹²

Masalah yang terdapat di lapangan menunjukkan bahwa penggunaan obat-obat pencegahan pada penyakit kardiovaskular ini masih rendah, terutama statin dan antiplatelet. Penelitian oleh Berthold *et al.* (2009) menunjukkan bahwa hanya 25% dari pasien diabetes mendapatkan resep statin.¹³ Penelitian lain juga menunjukkan hanya 175 dari 636 pasien DM yang diresepkan aspirin sebagai pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular pada pasien DM.¹⁴ Di Indonesia ditemukan satu penelitian di sebuah apotek di Surabaya, yang mana hasilnya menunjukkan obat penurun lipid tidak digunakan oleh 37,14% pasien DM, sementara aspirin tidak digunakan oleh: 1) 50,00% pasien DM berusia >50 tahun dengan atau tanpa penyakit kardiovaskular, dan 2) 75,00% pasien DM berusia <50 tahun dengan satu atau lebih penyakit kardiovaskular.^{15,16} Dalam sebuah penelitian yang dilakukan pada masyarakat di India, juga ditemukan sebanyak 18 (7,20%) dari 250 pasien yang menderita DM dan hipertensi tidak mendapatkan agen antihipertensi.¹⁷

Terbatasnya penelitian mengenai sejauh mana cakupan penggunaan obat pencegahan penyakit kardiovaskular pada pasien DM menyebabkan tidak dapat diketahuinya seberapa besar total pasien DM, khususnya di Surabaya yang memperoleh perlindungan terhadap risiko kardiovaskular. Penelitian ini bertujuan untuk memberikan gambaran mengenai penggunaan obat untuk pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular terhadap pasien DM rawat jalan dengan mengambil sampel di sebuah rumah sakit di Surabaya.

Metode

Penelitian ini menggunakan metode penelitian non-eksperimental yang dilakukan secara potong lintang (*cross-sectional*). Rumah sakit tempat berlangsungnya penelitian ini adalah salah satu rumah sakit tipe B. Rumah sakit ini memiliki *bed occupancy ratio* (BOR) kurang lebih sebesar 80,00%. Jumlah pasien yang berobat di poli rawat jalan rumah sakit ini adalah sekitar 1000 orang per hari. Rumah sakit ini juga melayani pasien peserta Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS) Kesehatan.

Populasi dalam penelitian ini adalah pasien DM rawat jalan yang berobat di poli rawat jalan rumah sakit selama periode 1 bulan, yaitu 12 November–15 Desember 2014. Pasien DM didefinisikan sebagai pasien yang mendapat diagnosis DM berdasarkan diagnosis dokter sesuai yang tertulis pada data rekam medis. Demikian juga untuk diagnosis penyakit lain pada penelitian ini berdasarkan diagnosis dokter yang tertulis pada data rekam medis pasien. Pasien yang menjadi partisipan penelitian adalah mereka yang menyatakan kesediaan untuk mengikuti penelitian dengan menandatangani lembar *informed consent*. Kriteria eksklusi dalam adalah pasien DM yang mengalami kontraindikasi terhadap pemberian obat-obat dengan golongan statin, antiplatelet, atau antihipertensi. Perhitungan jumlah sampel menggunakan rumus sebagai berikut:¹⁸

$$n = \frac{Z\alpha^2 \times P \times Q}{d^2} = \frac{(0.95)^2 \times 0,5 \times 0,5}{0,05}$$

Keterangan:

$Z\alpha$ = derivat baku alfa ($\alpha = 95\%$)

P = proporsi kategori variabel yang diteliti

Q = 1 – P

d = presisi

Dengan demikian, berdasarkan perhitungan tersebut jumlah sampel minimum yang harus

diambil adalah 72 orang.

Pengambilan data masing-masing pasien dilakukan dengan metode wawancara untuk mendapatkan data nama pasien, usia, jenis kelamin, riwayat keluarga, riwayat social, dan obat-obat yang digunakan oleh pasien. Selain itu, peneliti juga melakukan observasi terhadap data rekam medis pasien dan hasil pemeriksaan laboratorium untuk mendapatkan data riwayat penyakit, tekanan darah, profil lipid, albuminuria, data lengkap penggunaan obat beserta dosisnya. Pengambilan data dengan kedua metode ini bersifat saling melengkapi data pasien.

Penilaian kesesuaian dalam penggunaan golongan statin, antiplatelet, dan antihipertensi dilakukan dengan menggunakan kriteria dari American Diabetes Association (ADA), yaitu Standard of Medical Care in Diabetes tahun 2015. Cara penilaian kesesuaian tersebut dilakukan dengan melihat kesesuaian antara karakteristik pasien dalam penelitian ini terhadap kriteria pasien yang memerlukan penggunaan obat untuk pencegahan penyakit kardiovaskular (statin, antiplatelet, dan antihipertensi) menurut ADA. Melalui proses tersebut dapat diketahui jumlah pasien DM (belum atau sudah memenuhi kriteria ADA) terhadap penggunaan obat pencegahan penyakit kardiovaskular (belum atau sudah mendapatkan obat pencegahan penyakit kardiovaskular).

Penelitian ini telah disetujui dan diizinkan oleh pihak rumah sakit tersebut berdasarkan Surat Keputusan dari Direktur Rumah Sakit bernomor 070/14904/436.7.8/2014.

Hasil

Pasien DM rawat jalan yang mengambil obat di instalasi farmasi selama periode 12 November sampai 15 Desember 2014 berjumlah 100 pasien. Sebagian besar pasien (63%) berjenis kelamin wanita. Berdasarkan kelompok usia, proporsi pasien terbesar

berada pada usia 60–64 tahun. Sebesar 40% pasien mempunyai penyakit kardiovaskular, dan sebanyak 48% pasien mempunyai kondisi hipertensi. Profil lipid maupun urin lengkap tidak diperiksa pada hampir semua pasien DM (>90%). Detail karakteristik pasien diberikan pada Tabel 1, sementara proporsi pasien berdasarkan kelompok usia diberikan pada Gambar 1.

Berdasarkan kriteria dari ADA (2015), semua pasien yang terlibat dalam penelitian ini memenuhi kriteria untuk memperoleh obat golongan statin. Meskipun demikian, dari 40 pasien DM yang memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, ditemukan hanya 23% pasien yang mendapatkan statin. Sementara itu, dari 60 pasien DM yang tidak memiliki riwayat penyakit kardiovaskular, namun memiliki faktor risiko kardiovaskular, hanya 2% pasien yang menggunakan statin. Detail data terkait kesesuaian penggunaan statin diberikan pada Tabel 2. Simvastatin merupakan jenis obat statin yang paling banyak digunakan (20%), dan dosis statin yang paling banyak digunakan adalah 20 mg. Data lengkap penggunaan statin dan dosisnya dapat dilihat pada Tabel 4.

Sebanyak 75% dari pasien DM yang memenuhi kriteria pemberian antiplatelet, namun hanya 30,67% (23/75) pasien yang menggunakan antiplatelet. Sebanyak 40 dari pasien yang diketahui telah memiliki penyakit kardiovaskular, hanya 57,50% pasien yang menggunakan antiplatelet; sedangkan dari 35 pasien yang tidak memiliki penyakit kardiovaskular namun memenuhi kriteria pemberian antiplatelet, semuanya tidak ada yang menggunakan antiplatelet. Sebanyak 25 pasien tidak bisa dinilai kesesuaiannya terhadap penggunaan antiplatelet karena data riwayat keluarga dan hasil pemeriksaan laboratorium yang dibutuhkan tidak tersedia. Detail mengenai kesesuaian penggunaan antiplatelet diberikan pada Tabel 3. Aspirin menjadi jenis obat antiplatelet pilihan utama

pada 95,65% pasien yang menggunakan antiplatelet. Detail jenis dan dosis antiplatelet diberikan pada Tabel 4.

Sebanyak 71% pasien DM yang memenuhi kriteria pemberian obat antihipertensi, namun hanya 73,24% pasien yang menggunakan obat antihipertensi. Terdapat 48 pasien DM (67,61%) yang memiliki penyakit penyerta hipertensi, namun sebanyak 12,50% pasien yang tidak menggunakan obat antihipertensi. Dari 23 pasien yang tidak memiliki penyakit penyerta hipertensi namun memiliki penyakit kardiovaskular lainnya, hanya 43,48% (10/23) pasien yang menggunakan antihipertensi. Antagonis kalsium (*calcium channel blockers*, CCBs) termasuk golongan obat terbanyak yang digunakan pada penelitian ini (53,85%). Detail data kesesuaian penggunaan antihipertensi dan jenis antihipertensi pada penelitian ini dapat dilihat pada Tabel 5 dan 6, secara berurutan.

Pembahasan

Sebesar 12,00% pasien pada penelitian ini diketahui memiliki riwayat keluarga penyakit kardiovaskular. Informasi riwayat keluarga tersebut memegang peran penting untuk menentukan seberapa besar risiko seseorang akan mengalami penyakit kardiovaskular di masa depan, terutama pada pasien DM. Sebuah penelitian menunjukkan dari 1.128 pria dan 1.174 wanita yang memiliki riwayat keluarga menderita penyakit kardiovaskular, diperoleh 164 (14,53%) pria dan 79 (6,73%) wanita mengalami kejadian kardiovaskular setelah dilakukan *follow up* selama 8 tahun.¹⁹ Selain itu, adanya riwayat saudara kandung yang memiliki penyakit kardiovaskular juga berhubungan dengan risiko kejadian kardiovaskular pada seseorang, dengan persentase sebesar 27,4%.²⁰

Karakteristik lain selain riwayat keluarga adalah riwayat penyakit kardiovaskular pasien. Sebanyak 40% pasien yang

terlibat dalam penelitian ini memiliki penyakit kardiovaskular. Riwayat penyakit kardiovaskular dapat menyebabkan risiko mortalitas pada pasien DM. Hal ini terlihat pada penelitian kohort di Inggris yang menunjukkan bahwa dari 21.789 pasien

DM tipe 2 terdapat 658 (3,00%) orang yang meninggal akibat penyakit kardiovaskular.⁶ Resistensi insulin adalah salah satu penyebab terjadinya *diabetic dyslipidemia* sehingga menyebabkan pasien DM tipe 2 memiliki risiko terkena penyakit kardiovaskular

Tabel 1 Karakteristik Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di Rumah Sakit “X” pada Periode November–Desember 2014

Karakteristik	Mean±SD	Persentase Jumlah Pasien (%)
Jenis Kelamin		
Perempuan		63
Laki-laki		37
Usia (tahun)	59,65±8,87	
Riwayat Penyakit		
Tanpa Penyakit Kardiovaskular		60
Penyakit Kardiovaskular		40
Riwayat Keluarga		
Tidak diketahui		52
Tanpa Penyakit Kardiovaskular		36
Penyakit Kardiovaskular		12
Hipertensi		
Tidak		52
Ya		48
Profil Lipid (mg/dL)		
LDL-c		
-Tidak diperiksa		94
-Diperiksa	96,67± 0,22	6
HDL-C		
-Tidak diperiksa		93
-Diperiksa	43,71±9,59	7
Total kolesterol		
-Tidak diperiksa		93
-Diperiksa	178,00±38,03	7
Albuminuria		
Tidak diketahui		96
Positif		2
Negatif		2
Merokok		
Tidak		90
Ya		10
Penggunaan Obat Pencegahan Penyakit Kardiovaskular		
Statin		25
Antiplatelet		23
Antihipertensi		52

Keterangan:

1. Persentase dihitung dengan cara membagi jumlah pasien pada masing-masing karakteristik dengan total pasien (N=100), dikalikan 100.
2. LDL-c: *low density lipoprotein cholesterol* atau kolesterol LDL.
3. HDL-c: *high density lipoprotein cholesterol* atau kolesterol HDL.

Distribusi Kelompok Usia Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di Rumah Sakit “X” pada Periode November-Desember 2014

Gambar 1 Proporsi Pasien Berdasarkan Kelompok Usia

melalui proses aterosklerosis.^{4,21} Penelitian lain juga menemukan sebanyak 219 kejadian kardiovaskular pada 7.479 (3%) pasien DM tipe 1.⁷ Pasien DM tipe 1 juga ditemukan lebih banyak mengalami dislipidemia dibandingkan populasi umum.²² Di samping itu, fibrinogen juga ditemukan meningkat pada pasien DM tipe 1 dan hal ini berhubungan dengan perkembangan penyakit kardiovaskular.²³

Hasil pemeriksaan laboratorium profil lipid dari 7 pasien menunjukkan rata-rata kadar *low density lipoprotein cholesterol* (LDL-c) sebesar 96,67 mg/dL. Nilai ini sedikit lebih rendah dibandingkan nilai LDL-c ≥ 100 mg/dL yang merupakan salah satu faktor risiko kardiovaskular pada pasien DM.³ Peningkatan LDL-c merupakan faktor risiko utama penyakit kardiovaskular karena sifatnya yang aterogenik. Sebaliknya, rendahnya kadar *high density lipoprotein cholesterol* (HDL-c) yang bersifat antiaterogenik merupakan faktor risiko yang independen untuk penyakit kardiovaskular.²⁴

Akan tetapi, dalam penelitian ini tidak semua pasien memiliki hasil pemeriksaan kadar profil lipid yang lengkap sehingga menjadi salah satu keterbatasan dalam melakukan penilaian faktor risiko kardiovaskular.

Hasil dari pemeriksaan protein dalam urin (proteinuria) dapat menjadi penanda adanya mikroalbuminuria atau makroalbuminuria hanya ditemukan pada 4 orang pasien. Hal ini juga menjadi salah satu keterbatasan dalam menilai apakah pasien DM sudah mengalami komplikasi mikrovaskular, yaitu nefropati, yang dapat mengarah pada penyakit ginjal diabetik.³

Dengan demikian, data hasil pemeriksaan laboratorium yang lengkap, terutama hasil laboratorium yang merupakan faktor risiko kardiovaskular, diperlukan untuk membantu tenaga kesehatan, termasuk apoteker, dalam memantau risiko penyakit kardiovaskular pasien DM. Dengan diketahuinya faktor risiko kardiovaskular seseorang dapat diperkirakan risiko orang tersebut mengalami penyakit

Tabel 2 Kesesuaian Penggunaan Statin Berdasarkan Kriteria American Diabetes Association (2015)

Kriteria Penilaian Kesesuaian Penggunaan Statin	Persentase Jumlah Pasien yang Memenuhi Kriteria Penilaian Kesesuaian Penggunaan Statin (%)	Persentase Jumlah Pasien yang Menggunakan Statin (%)	Persentase Jumlah Pasien yang Tidak Menggunakan Statin (%)
1. Riwayat penyakit kardiovaskular diketahui	40,00	23,00	17,00
2. Riwayat penyakit kardiovaskular tidak diketahui			
a. Usia 40–75 tahun dan tidak memiliki faktor risiko kardiovaskular lainnya (riwayat keluarga penyakit kardiovaskular, LDL-c ≥ 100 mg/dL, hipertensi, merokok, <i>overweight</i> , obesitas, dislipidemia, dan albuminuria)	20,00	0,00	20,00
b. Usia 40–75 tahun dan memiliki minimal satu faktor risiko kardiovaskular lainnya	40,00	2,00	38,00
Total	100,00	25,00	75,00

Keterangan: Persentase dihitung dengan cara membagi jumlah pasien pada masing-masing kriteria dengan total pasien (N=100), dikalikan dengan 100

kardiovaskular di masa depan sehingga dapat dilakukan langkah-langkah untuk mengantisipasi hal tersebut melalui optimasi penggunaan obat-obat untuk pencegahan kejadian kardiovaskular, khususnya pada pasien DM.

Hampir separuh (48%) pasien DM yang terlibat dalam penelitian ini memiliki hipertensi. Sebuah penelitian menunjukkan bahwa kejadian hipertensi meningkat pada pasien DM tipe 2 yang di-*follow up* selama 6 tahun dari 89,78% menjadi 94,76%.²⁵ Hipertensi sendiri juga merupakan salah satu faktor risiko penyakit kardiovaskular. Pasien dengan rata-rata tekanan darah $\geq 140/90$ mmHg memiliki risiko lebih besar untuk terkena penyakit kardiovaskular

dibandingkan dengan pasien yang memiliki tekanan darah $<140/90$ mmHg.²⁶

Pasien dengan kebiasaan merokok aktif hanya 10% dalam penelitian ini. Rendahnya perokok pada penelitian ini kemungkinan disebabkan karena sebagian besar pasien yang terlibat adalah wanita. Data dari 2 populasi yang besar di Jerman menunjukkan bahwa prevalensi perokok lebih tinggi pada pria dibandingkan wanita (33,9% vs 22%).²⁷ Rokok sendiri merupakan salah satu faktor risiko penting terjadinya penyakit kardiovaskular dikarenakan radikal bebas yang ada pada asap rokok dapat mengoksidasi LDL yang memicu terjadinya inflamasi pada bagian intima pembuluh darah arteri sehingga dapat meningkatkan progresivitas

Tabel 3 Kesesuaian Penggunaan Antiplatelet Berdasarkan Kriteria American Diabetes Association (2015)

Kriteria Penilaian Kesesuaian Penggunaan Antiplatelet	Persentase Jumlah Pasien yang Memenuhi Kriteria Penilaian Kesesuaian Penggunaan Antiplatelet (%)	Persentase Jumlah Pasien yang Menggunakan Antiplatelet (%)	Persentase Jumlah Pasien yang Tidak Menggunakan Antiplatelet (%)
1. Riwayat penyakit kardiovaskular diketahui	4	23	17
2. Riwayat penyakit kardiovaskular tidak diketahui			
a. Risiko penyakit kardiovaskuladalam 10 tahun > 10%, atau	1		1
b. Pria berusia > 50 tahun dan wanita berusia > 60 tahun, dengan salah satu dari faktor risiko kardiovaskular: riwayat keluarga penyakit kardiovaskular, hipertensi, merokok, dilipidemia, albuminuria.	34		34
Total	35		35

Keterangan: Persentase dihitung dengan cara membagi jumlah pasien pada masing-masing kriteria, jumlah pasien yang menggunakan antiplatelet, dan jumlah pasien yang tidak menggunakan antiplatelet, dengan total pasien (N=100), dikalikan 100

aterosklerosis. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa orang yang merokok memiliki angka kejadian kardiovaskular yang lebih besar. Risiko mortalitas pada perokok yang menderita DM juga lebih tinggi apabila dibandingkan dengan pasien non DM.^{6,28}

Melihat risiko penyakit kardiovaskular pada pasien DM, maka diperlukan pencegahan penyakit kardiovaskular tersebut. Pilihan terapi pencegahan yang direkomendasikan oleh beberapa pedoman terapi, termasuk ADA yaitu golongan statin dan antiplatelet. Statin merupakan pilihan obat dalam menurunkan kadar LDL dan memiliki keunggulan yang bersifat kardioprotektif melalui efek pleiotropik.^{3,29} Beberapa penelitian terdahulu juga menunjukkan efektivitas terapi statin dalam hal pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular.^{8,9} Walaupun statin memiliki peran penting dalam pencegahan penyakit kardiovaskular, pada penelitian ini didapatkan bahwa penggunaan statin pada

pasien DM masih rendah (25%). Hasil ini sejalan dengan 2 penelitian lainnya pada pasien DM di salah satu apotek di Indonesia dan di Swedia, yang menunjukkan masih rendahnya penggunaan statin, yaitu sebesar 37,14% dan 25,46%, berturut-turut.^{13,15} Berthold *et al.* (2009) menunjukkan dalam penelitian tersebut bahwa prediktor signifikan peresepan statin pada pasien DM antara lain adalah adanya penyakit terkait aterosklerosis, hipertensi, merokok, albuminuria (albumin ≥ 20 mg/dL), dan setiap peningkatan nilai LDL-c sebesar 10 mg/dL. Akan tetapi, penelitian Berthold *et al.* (2009) tidak menganalisis prediktor potensial lainnya, seperti status asuransi kesehatan pasien dan tingkat sosio-ekonomi pasien.¹³ Sementara itu, rendahnya penggunaan statin pada penelitian ini dapat dipengaruhi oleh beberapa pertimbangan seperti adanya kriteria tertentu untuk pemberian statin yang diterapkan oleh Badan Penyelenggara Jaminan Sosial (BPJS)

Tabel 4 Dosis Obat Golongan Statin dan Antiplatelet yang Digunakan oleh Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di Rumah Sakit "X" pada Periode November–Desember 2014

Dosis (per hari)	Jumlah Pasien (%)
Atorvastatin	
10 mg	1 (20,00)
20 mg	4 (80,00)
Simvastatin	
10 mg	7 (35,00)
20 mg	13 (65,00)
Aspirin	
80 mg	19 (86,36)
100 mg	3 (13,64)
Klopidogrel	
75 mg	1 (100,00)

Keterangan: persentase dihitung dengan cara membagi jumlah pasien yang menggunakan masing-masing dosis obat, dengan jumlah pasien yang menggunakan jenis obat tersebut, dikalikan 100

Kesehatan melalui formularium nasional ataupun juga perbedaan kriteria pasien yang memerlukan terapi statin menurut sudut pandang klinisi. Pada Formularium Nasional tahun 2013, simvastatin direkomendasikan untuk diberikan sebagai terapi tambahan pada pasien hiperlipidemia dengan penyakit penyerta DM yang mempunyai kadar LDL-c >130 mg/dL atau pada pasien hiperlipidemia dengan penyakit penyerta jantung koroner yang mempunyai kadar LDL-c >100 mg/dL.³⁰ Pada penelitian ini, sebagian besar pasien tidak diketahui kadar LDL-c nya sehingga bisa saja hal ini mempengaruhi pemberian obat golongan statin. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk menggali faktor-faktor yang mempengaruhi rendahnya penggunaan statin pada pasien DM.

Simvastatin merupakan jenis statin yang paling banyak digunakan pada penelitian ini. Sebuah kajian sistematis (*systematic review*) tentang penggunaan statin sebagai pencegahan primer penyakit kardiovaskular menunjukkan tidak adanya perbedaan efektivitas antara tiap jenis statin dalam mencegah penyakit kardiovaskular.⁹ Banyaknya penggunaan simvastatin pada penelitian ini salah satunya dipengaruhi oleh latar belakang pasien yang

kebanyakan termasuk dalam pasien BPJS Kesehatan sehingga pemilihan jenis statin yang digunakan terbatas pada pilihan terapi yang ada dalam formularium nasional. Pada Formularium Nasional tahun 2013 jenis statin yang dicantumkan hanya simvastatin dan pravastatin.³⁰

Melihat dari sudut pandang dosis statin yang digunakan pada penelitian ini berada pada rentang 10–20 mg/hari. Rentang dosis tersebut tidak sesuai dengan yang direkomendasikan pada pedoman terapi oleh American Diabetes Association dan American Heart Association.^{3,31} Namun, perlu diketahui bukan berarti dosis statin yang digunakan pada penelitian tersebut tidak tepat. ADA (2015) juga menyatakan bahwa dalam praktek klinis, klinisi dapat menyesuaikan dosis statin berdasarkan respon individual pasien terhadap obat.³ Selain itu, pemberian statin juga sebaiknya dimulai pada dosis yang lebih rendah untuk menghindari terjadinya toleransi terhadap statin dan juga menurunkan risiko efek samping.³²

Selain pemberian statin, antiplatelet juga penting untuk digunakan pada pasien DM dalam hal pencegahan komplikasi kardiovaskular dan beberapa penelitian yang

Tabel 5 Kesesuaian Penggunaan Antihipertensi Berdasarkan Kriteria American Diabetes Association (2015)

Kriteria Penilaian Kesesuaian Penggunaan Antihipertensi	Persentase Jumlah Pasien yang Memenuhi Kriteria Penggunaan Antihipertensi (%)	Persentase Jumlah pasien yang menggunakan antihipertensi (%)	Persentase Jumlah pasien yang tidak menggunakan antihipertensi (%)
Memiliki diagnosis hipertensi	48	42	6
Tidak memiliki diagnosis hipertensi namun riwayat penyakit kardiovaskular diketahui			
Stroke	9	5	4
Penyakit jantung koroner	6	2	4
Gagal jantung	3	2	1
Infark miokard	1	1	
Atrial fibrillation dan penyakit jantung rematik	1		1
Gagal jantung dan infark miokard	1		1
Penyakit jantung koroner dan atherosclerotic heart disease	1		1
Penyakit jantung koroner dan stroke	1		1
Total	23	10	13

Keterangan: Persentase dihitung dengan cara membagi jumlah pasien pada masing-masing kriteria, jumlah pasien yang menggunakan antiplatelet, dan jumlah pasien yang tidak menggunakan antiplatelet, dengan total pasien (N=100), dikalikan dengan 100

ada juga telah menunjukkan efektivitas dari terapi dengan obat antiplatelet (terutama aspirin dosis rendah) dalam menurunkan risiko kejadian kardiovaskular pada pasien DM.²⁴

Dari hasil penelitian ini ditemukan bahwa penggunaan antiplatelet pada pasien DM masih rendah, baik sebagai obat pencegahan primer maupun sekunder penyakit kardiovaskular. Beberapa penelitian terdahulu juga menemukan penggunaan yang rendah dari aspirin dosis rendah pada pasien DM.^{14,16} Suatu penelitian di pasien rawat jalan di Amerika Serikat menunjukkan adanya sedikit kenaikan pada tren penggunaan aspirin sejak tahun 2001 sampai dengan 2003. Terdapat berbagai faktor yang mempengaruhi penggunaan aspirin dosis rendah untuk pencegahan penyakit kardiovaskular pada konteks rawat

jalan, antara lain risiko kardiovaskular, usia, jenis kelamin, spesialisasi dokter, waktu kontrol ke dokter, tempat praktek dokter, dan jumlah obat lain yang digunakan. Penggunaan aspirin lebih rendah pada pasien dengan usia ≥ 45 tahun dibandingkan dengan usia 20–44 tahun, pada jenis kelamin wanita dibandingkan pria, pada kunjungan ke non-spesialis jantung dibandingkan spesialis jantung, pada kunjungan atau waktu kontrol berulang dibandingkan dengan kunjungan pertama kali, serta pada kunjungan ke tempat praktek dokter pribadi dibandingkan dengan kunjungan ke departemen rawat jalan rumah sakit. Kondisi diabetes sendiri bukan merupakan prediktor yang kuat terhadap pemberian aspirin. Kondisi pasien yang lebih berpotensi memperoleh aspirin adalah kelompok dengan risiko tinggi

Tabel 6 Persentase Golongan dan Jenis Obat Antihipertensi yang Digunakan oleh Pasien Diabetes Melitus Rawat Jalan di Rumah Sakit “X” Periode November–Desember 2014

Golongan dan Jenis Obat Antihipertensi	Jumlah pasien (%)
Golongan CCBs	28 (53,85)
Amlodipin	28 (53,85)
Golongan ACEIs	6 (11,54)
Lisinopril	3 (5,77)
Kaptopril	2 (3,85)
Ramipril	1 (1,92)
Golongan ARBs	5 (9,61)
Kandesartan	3 (5,77)
Irbesartan	1 (1,92)
Telmisartan	1 (1,92)
Golongan Penyekat Beta (β-blockers)	4 (7,69)
Bisoprolol	3 (5,77)
Propranolol	1 (1,92)
Golongan Diuretik	3 (5,77)
Spironolakton	2 (3,85)
Hidroklortiazid	1 (1,92)
Golongan CCBs dan ACEIs	3 (5,77)
Amlodipin dan lisinopril	3 (5,77)
Golongan CCBs dan ARBs	3 (5,77)
Amlodipin dan irbesartan	2 (3,85)
Amlodipin dan kandesartan	1 (1,92)

Keterangan:

- 1.persentase dihitung dengan cara membagi jumlah pasien yang menggunakan masing-masing obat antihipertensi, dibagi dengan total pasien yang menggunakan antihipertensi (52) dikalikan 100%.
2. CCBs: *calcium channel blockers*.
3. ACEIs: *angiotensin converting enzyme inhibitors*.
4. ARBs: *angiotensin receptor blockers*.

mengalami kejadian penyakit kardiovaskular atau kelompok pasien yang mempunyai banyak faktor risiko kardiovaskular, masing-masing dibandingkan dengan kelompok dengan risiko kardiovaskular rendah.³³ Faktor yang mempengaruhi rendahnya penggunaan obat aspirin pada penelitian ini perlu digali lebih lanjut agar pencegahan komplikasi kardiovaskular pada pasien DM lebih optimal di kemudian hari.

Aspirin dosis rendah (75–162 mg) merupakan jenis antiplatelet yang paling banyak digunakan oleh pasien DM dalam penelitian ini dan sudah sesuai dengan rekomendasi yang diberikan oleh ADA (2015) sebagai pencegahan dari penyakit kardiovaskular. Efektivitas dari terapi aspirin

dosis rendah sebagai pencegahan primer dan sekunder penyakit kardiovaskular pada pasien DM sudah dibuktikan oleh beberapa pustaka,^{10,11} seperti yang dilaporkan oleh Ong *et al.* (2010)¹⁰ bahwa penggunaan aspirin sebagai pencegahan primer pada pasien DM dapat mengurangi risiko kematian akibat penyakit kardiovaskular sebesar 50%. Di samping itu, bukti klinis terkait efektivitas terapi aspirin untuk pencegahan primer penyakit kardiovaskular dengan dosis yang lebih tinggi juga masih kurang.³⁴ Penggunaan aspirin dengan dosis yang lebih tinggi untuk pencegahan penyakit kardiovaskular juga perlu dipertimbangkan dengan risiko terjadinya efek samping, khususnya pada saluran cerna.

Selain golongan statin dan antiplatelet,

ADA (2015) merekomendasikan pemberian antihipertensi untuk pencegahan komplikasi kardiovaskular pada pasien DM. Namun, dalam penelitian ini masih terdapat pasien DM yang menderita hipertensi dan belum mendapatkan obat golongan antihipertensi. Sebuah penelitian pada masyarakat di India, juga menemukan 18 dari 250 pasien yang menderita DM dan hipertensi tidak mendapatkan agen antihipertensi.¹² Padahal, suatu kajian sistematis dari 8 penelitian acak terkontrol (*randomised controlled trials*, RCTs) dengan jumlah subjek 11.906 pasien diabetes dengan maupun tanpa hipertensi menemukan bahwa pemberian obat antihipertensi ACEIs dibandingkan dengan plasebo dapat mengurangi risiko terjadinya mikroalbuminuria atau makroalbuminuria baru secara signifikan (RR 0,71, 95% CI 0,56–0,89, $p=0,004$).³⁵

Obat antihipertensi yang paling banyak digunakan oleh pasien DM ialah golongan CCBs yakni amlodipin, kemudian diikuti oleh golongan ACEIs, ARBs, penyekat beta (β -*blocker*), dan diuretik. Penggunaan antihipertensi dapat diindikasikan untuk hipertensi dan juga penyakit jantung, namun salah satu kelemahan pada penelitian ini tidak diketahui secara pasti penggunaan obat antihipertensi tersebut di atas untuk tujuan antihipertensi atau untuk penyakit kardiovaskular yang diderita pasien. ADA tahun 2015 merekomendasikan ACEIs atau ARBs sebagai pengobatan hipertensi lini pertama pada pasien DM. Pilihan terhadap kedua golongan ini bukan tanpa alasan. Baik ACEIs maupun ARBs memiliki keunggulan pada pasien DM yang disertai oleh hipertensi karena dapat bersifat renal protektor. Hal ini didukung oleh pedoman terapi hipertensi dari European Society of Cardiology (ESC) yang menyatakan kedua golongan obat tersebut lebih efektif dibandingkan antihipertensi lain dalam menurunkan albuminuria pada pasien DM dengan atau tanpa nefropati.³⁶

Keunggulan tersebut didukung pula oleh suatu kajian sistematis dari lima RCTs dengan jumlah total subjek diabetes sebesar 1.253 orang. Pada kajian tersebut, pemberian ACEIs terbukti mengurangi risiko terjadinya mikroalbuminuria atau makroalbuminuria baru bila dibandingkan dengan CCBs (RR 0,6, 95%CI 0,42–0,85, $P=0,004$).³⁵ Satu RCT tersamar ganda (*double blind*) yang membandingkan kejadian kardiovaskular pada pasien DM tipe 2 nefropati menemukan bahwa pemberian obat dari golongan ARBs, yaitu irbesartan dapat menurunkan risiko gagal jantung secara signifikan dibandingkan dengan pemberian amlodipin [*Hazard ratio* (HR) 0,65 (95%CI 0,48–0,87)].³⁷ Efektivitas ARBs dalam mencegah infark miokardium juga terlihat pada 18 penelitian yang melibatkan 21.471 pasien DM [*Odds ratio* (OR) 0,70 (95%CI 0,53–0,94)].³⁸ Dengan demikian, faktor-faktor yang memengaruhi pemberian obat antihipertensi pada pasien diabetes pada penelitian ini perlu dikaji lebih lanjut.

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan penggunaan obat untuk pencegahan penyakit kardiovaskular (antiplatelet, statin, dan ACEIs atau ARBs) pada pasien DM masih belum optimal. Hal ini menjadi salah satu fenomena penting yang perlu diperhatikan oleh tenaga kesehatan karena risiko penyakit kardiovaskular yang dimiliki oleh pasien DM. Selain itu, hal ini dapat membuka peluang bagi apoteker, sebagai salah satu ahli dalam bidang obat, dalam melakukan pemantauan penggunaan obat pada pasien DM, selain penggunaan obat untuk mengendalikan kadar gula darah. Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengidentifikasi faktor yang mempengaruhi rendahnya penggunaan antiplatelet, statin, dan antihipertensi yang sesuai pada pasien DM sehingga strategi pencegahan komplikasi kardiovaskular dapat lebih efektif.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih kami ucapkan kepada pihak rumah sakit yang sudah memfasilitasi proses penelitian ini dan juga kepada tim penguji penelitian ini.

Pendanaan

Penelitian ini tidak didanai oleh sumber hibah manapun

Konflik Kepentingan

Seluruh penulis menyatakan tidak terdapat potensi konflik kepentingan dengan penelitian, kepenulisan (*authorship*), dan atau publikasi artikel ini.

Daftar Pustaka

1. World Health Organization. Diabetes mellitus [diunduh 20 agustus 2014]. Tersedia dari: <http://www.who.int/features/factfiles/diabetes/en/>.
2. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementrian Kesehatan RI. Riset kesehatan dasar: Riskesdas 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan; 2013.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2015. Diabetes Care. 2015;38(1):S1-93. doi: 10.2337/diacare.28.suppl_1.S4
4. Paneni F, Beckman J, Creager M, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part 1. Eur Heart J. 2013;34(31):2436-43. doi: 10.1093/eurheartj/eh149
5. Brindisi MC, Bouillet B, Vergas B, Halime S. Cardiovascular complications in type 1 diabetes mellitus. Diabetes Metab. 2010;36(5):341-4. doi: 10.1016/j.diabet.2010.06.002
6. Taylor K, Heneghan C, Farmer A, Fuller AM, Adler AI, Aronson JK, et al. All cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. primary care database. Diabetes Care. 2013;36(8):2366-71. doi: 10.2337/dc12-1513
7. Soedamah-Muthu SS, Fuller JH, Mulnier HE, Raleigh VS, Lawrenson RA, Colhoun HM. High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K. Diabetes Care. 2006;29(4):798-804. doi: 10.2337/diacare.29.04.06.dc05-1433
8. Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;51(1):37-45. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.063
9. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5
10. Ong G, Davis TM. E, Davis WA. Aspirin is associated with reduced cardiovascular and all-cause mortality in type 2 diabetes in a primary prevention setting. Diabetes Care. 2010;33(2):317-21. doi: 10.2337/dc09-1701
11. Schnell O, Erbach M, Hummel M. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetes with aspirin. DiabVascDisRes. 2012;9(4):245-55. doi: 10.1177/1479164112441486
12. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. Cochrane Database Systematic Review. 2013, Issue 10. Art. No.: CD008277. doi: 10.1002/14651858.CD008277.pub2
13. Berthold H, Berthold I, Bohm M, Krone W, Bestehorn KP. Patterns and predictors

- of statin prescription in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2009;13(8):1–12. doi: 10.1186/1475-2840-8-25
14. Leita C, Krahe A, Nabinger G, Picon PX, Pecis M, Zaslavsky LM, et al. Aspirin therapy is still underutilized among patients with type 2 diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(6):1014–9. doi: 10.1590/S0004-27302006000600006
15. Setiawan E, Aditama L, Irawati S, Presley B. The study of lipid lowering agent and antihypertension agents used by diabetic outpatients in community, Poster dipublikasikan di Cardiometabolic Conference; 2011, Jakarta, Indonesia..
16. Presley B, Setiawan E, Aditama L, Irawati S. The study of antiplatelet agents used by diabetic outpatient in community, Poster dipublikasikan di Cardiometabolic Conference; 2011, Jakarta, Indonesia..
17. Clement YN, Ali S, Harripaulsingh, Lacaille K, Mohammed O, Mohammed S, et al. Drug prescribing for hypertension at primary healthcare facilities in trinidad. *West Indian Med J*. 2012;61(1):43–8.
18. Dahlan MS. Besar sampel dan cara pengambilan sampel dalam penelitian kedokteran dan kesehatan, Edisi 3, Jakarta: Salemba Medika; 2010.
19. Lloyd-Jones DM, Nam B, D'Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*. 2004;291(18):2204–11. doi: 10.1001/jama.291.18.2204
20. Murabito JM, Pencina MJ, Nam B, D'Agostino RB Sr, Wang TJ, Lloyd-Jones D, et al. Sibling cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults. *JAMA*. 2005;294(24):3117–23. doi: 10.1001/jama.294.24.3117
21. Krauss RM. Lipids and lipoprotein in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1496–504. doi: 10.2337/diacare.27.6.1496
22. Maahs DM, Wadwa RP, Bishop F, Daniels SR, Rewers M, Klingensmith GJ. Dyslipidemia in youth with diabetes: to treat or not to treat?. *J Pediatr*. 2008;153(4):458–65. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.062
23. Ferranti de SD, Boer de IH, Fonseca V, Fox CS, Golden SH, Lavie CJ, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation*. 2014;130(13):1110–30. doi: 10.1161/CIR.0000000000000034
24. Perk J, Backer de G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33(13):1635–701. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.007
25. Burgos-Lunar de C, Jimenez-Garcia R, Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Gil A, Abánades-Herranz JC, et al. Trends in hypertension prevalence, awareness, treatment and control in an adult type 2 diabetes Spanish population between 2003 and 2009. *PLoS One*. 2014;9(1):e86713. doi: 10.1371/journal.pone.0086713
26. O'Connor PJ, Vazquez-Benitez G, Schmittiel JA, Parker ED, Trower NK, Desai JR, et al. Benefits of early hypertension control on cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(2):322–7. doi:

- 10.2337/dc12-0284
27. Schipf S, Schmidt CO, Alte D, Werner A, Scheidt-Nave C, John U, et al. Smoking prevalence in type 2 diabetes: results of the Study of Health in Pomerania (SHIP) and the German National Health Interview and Examination Survey (GNHIES). *Diabet Med*. 2009;26(8):791–7. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02784.x
28. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, Fox CS, D'Agostino RB, Pencina MJ, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among people with and without diabetes. *JAMA*. 2013;309(10):1014–21. doi: 10.1001/jama.2013.1644
29. Babelova A, Sedding DG, Brandes RP. Anti-atherosclerotic mechanisms of statin therapy. *Curr Opin Pharmacol*. 2013;13(2):260–4. doi: 10.1016/j.coph.2013.01.004
30. Keputusan Menteri Kesehatan Republik Indonesia Nomor 328/Menkes/IX/2013 tentang Formularium Nasional.
31. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889–934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
32. Ebrahim S, Taylor FC, Brindle P. Statin for the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ*. 2014;348:280. doi: 10.1136/bmj.g280
33. Stafford RS, Monti V, Ma J. Underutilization of aspirin persist in US ambulatory care for the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS Med*. 2005;2(12):e353. doi: 10.1371/journal.pmed.0020353
34. Younis N, Williams S, Ammori B, Soran H. Role of aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(9):1459–66. doi: 10.1517/14656561003792538
35. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GFM. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 12. Art. No.: CD004136. doi: 10.1002/14651858.CD004136.pub3
36. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364ca4c
37. Berl T, Lawrence G, Hunsicker MD, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, et al. Cardiovascular outcomes in the irbesartan diabetic nephropathy trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138(7):542–9. doi: 10.7326/0003-4819-138-7-200304010-00010
38. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet*. 2015;385(9982):2047–56. doi: 10.1016/S0140-6736(14)62459-4