



Pengaruh Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan Usia terhadap Kejadian *Peripheral Arterial Disease* (PAD)

Daniel Ruslim

Bagian Radiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara

Email: danielr@fk.untar.ac.id

Edwin Destra

Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Email: edwindestra.med@gmail.com

Joshua Kurniawan

Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Email: joshua.406202071@stu.untar.ac.id

Yohanes Firmansyah

Fakultas Kedokteran, Universitas Tarumanagara

Email: yohanesfirmansyah28@gmail.com

Universitas Tarumanagara; Jl. Letjen S. Parman No.1, RT.3/RW.8, Tomang, Kec. Grogol petamburan, Kota Jakarta Barat, Daerah Khusus Ibukota Jakarta 11440

Korespondensi penulis: danielr@fk.untar.ac.id

Abstract. *Peripheral arterial disease is a disease that will cause circulatory problem, causing reduction of blood flow inside the artery. This disease approximately has by 6.5 million people above 40 years of age in the United State, and is expected to double with each decade. There are many risk factors for this disease, which includes dyslipidemia and age. High-density lipoprotein (HDL) is one of the lipid component that affects dyslipidemia. This study aims to find out the effects of HDL and age to peripheral arterial disease incidence. The study was done in Yayasan Kalam Kudus, Jakarta on 02 June 2023, with the sample of people aged 18-60 years old, with non-randomized consecutive sampling method. The exclusion criteria on this study are respondents who refused to participate in the study, respondents who are amputated, respondents who has ulcer on the foot, and respondents with ankle-brachial index (ABI) above 1,3. The analysis done in this study are descriptive analysis as in proportion and distribution of centralized data, and analytic analysis using independent T-test and Mann Whitney test as an alternative test, with significance value of 5% (p -value = <0.05). Normality test was done before statistical analysis. From the study, we found out that age is significant role statistically in the incidence of peripheral arterial disease (p -value: 0.028), but levels of HDL are not statistically significant with the incidence of peripheral arterial disease (p -value: 0.084).*

Keywords: *age; high-density lipoprotein; peripheral arterial disease*

Abstrak. Penyakit arteri perifer adalah penyakit yang menyebabkan masalah sirkulasi, yang menyebabkan berkurangnya aliran darah yang mengalir dalam arteri. Penyakit ini diperkirakan dialami oleh 6,5 juta orang pada usia 40 tahun keatas di Amerika Serikat, dan diperkirakan mengganda setiap dekade. Penyakit ini memiliki berbagai faktor risiko, diantaranya termasuk dyslipidemia dan usia. *High density lipoprotein* (HDL) merupakan

salah satu komponen yang mempengaruhi dyslipidemia. Penelitian ini ditujukan untuk mengetahui pengaruh kadar HDL dan usia terhadap kejadian penyakit arteri perifer. Studi dilakukan di Yayasan Kalam Kudus, Jakarta pada 02 Juni 2023 dengan mengambil sampel usia 18-60 tahun, dengan metode sampling konsekutif tanpa pengacakan. Kriteria eksklusi pada penelitian ini adalah responden yang menolak ikut serta dalam penelitian, responden yang telah mengalami amputasi, responden dengan ulkus pada bagian kaki, dan responden dengan *ankle branchial index* (ABI) >1,3. Pada studi ini dilakukan analisa deskriptif berupa proporsi dan sebaran data terpusat, dan analisa analitik dengan uji T-test independen dan uji alternatif *Mann Whitney* dengan nilai kemaknaan 5% ($p\text{-value} = <0,05$). Sebelum dilakukan uji statistic, data sebelumnya diperiksa normalitasnya. Dari studi didapatkan bahwa usia berperan signifikan secara statistik dengan kejadian penyakit arteri perifer ($p\text{-value}$: 0,028), tetapi kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) tidak signifikan secara statistik dengan munculnya kejadian penyakit arteri perifer ($p\text{-value}$: 0,084).

Kata Kunci: lipoprotein densitas tinggi; HDL; penyakit arteri perifer; PAD; usia

LATAR BELAKANG

Penyakit arteri perifer, atau yang sering dikenal sebagai *peripheral arterial disease* (PAD) adalah penyakit yang menyebabkan masalah sirkulasi, yang menyebabkan berkurangnya aliran darah yang mengalir dalam arteri. Hal ini umumnya terjadi pada aliran darah menuju ekstremitas, dan sering kali disebabkan oleh plak aterosklerosis yang menyempitkan pembuluh darah arteri dan menghambat aliran darah ke ekstremitas. (Zemaitis et al., 2023) Penyakit ini memiliki berbagai macam gejala, mulai dari asimtomatik, gejala atipikal, klaudikasio intermiten, *ischemic rest pain*, hingga kehilangan jaringan. (Abola et al., 2020)

Penyakit ini diperkirakan dialami oleh 6,5 juta orang pada usia 40 tahun keatas di Amerika Serikat, dan diperkirakan mengganda setiap dekade. (Virani et al., 2021) Prevalensi PAD diperkirakan $\approx 5\%$ pada usia 40-44 tahun dan $\approx 12\%$ pada usia 70-74 tahun, di laki-laki dan perempuan dalam negara maju. Prevalensi PAD di negara pendapatan bawah dan menengah diperkirakan sekitar $\approx 2\%$ dan $\approx 8\%$. (Criqui et al., 2021)

Faktor risiko yang dikaitkan dengan penyakit arteri perifer berupa diabetes melitus, merokok, obesitas (IMT >30), hipertensi, dyslipidemia, usia tua (>50 tahun), riwayat PAD pada keluarga, riwayat penyakit jantung atau stroke pada keluarga, tingginya kadar homosistein pada darah. (Criqui et al., 2021; Zemaitis et al., 2023) Beberapa penelitian lebih lanjut telah meneliti hubungan usia dengan penyakit arteri perifer, namun belum mendapatkan hasil yang jelas. (Aday & Everett, 2019; Aday & Matsushita, 2021; Simatupang

et al., 2013) Lipoprotein densitas tinggi (HDL), merupakan salah satu dari komponen lemak yang mempengaruhi terjadinya dyslipidemia. Beberapa penelitian sebelumnya telah dilakukan dan menunjukkan hubungan antara HDL dengan penyakit arteri perifer, beberapa menunjukkan hasil yang mendukung namun juga ada yang menunjukkan hasil bertentangan.(Aday & Everett, 2019; Aday & Matsushita, 2021; Aryani et al., 2016) Dalam penelitian ini, diharapkan dapat diketahuinya pengaruh kadar HDL dan usia terhadap penyakit arteri perifer.

KAJIAN TEORITIS

Peripheral arterial disease (PAD) merupakan kondisi medis yang ditandai dengan penyempitan atau penyumbatan arteri yang memasok darah ke anggota tubuh, biasanya kaki. Hal ini paling sering disebabkan oleh aterosklerosis, yaitu terjadinya penumpukan plak yang terbentuk dari terjadinya penimbunan lemak, kolesterol, dan zat lain di dinding bagian dalam arteri. Obstruksi arteri ini membatasi aliran darah ke anggota tubuh yang terkena sehingga mengakibatkan berkurangnya suplai oksigen dan nutrisi ke jaringan. Diagnosis PAD melibatkan penilaian riwayat medis, pemeriksaan fisik, dan berbagai tes seperti pengukuran *ankle-brachial-index* (ABI), USG Doppler, dan angiografi.(Hennion & Siano, 2013; Rac-Albu et al., 2014)

HDL (*High-Density Lipoprotein*) merupakan salah satu lipoprotein yang memiliki peranan penting dalam metabolisme lipid dan umumnya disebut sebagai "kolesterol baik" karena dampaknya yang menguntungkan bagi kesehatan jantung. Partikel HDL disintesis terutama di hati dan usus. HDL terdiri dari protein, fosfolipid, dan molekul kolesterol. Salah satu fungsi utama HDL adalah kemampuannya untuk memecahkan dan menghilangkan kelebihan kolesterol dari jaringan perifer, termasuk dari dinding arteri, dan membawanya kembali ke dalam hati untuk dimetabolisme dan diekskresi. Proses ini membantu mencegah akumulasi kolesterol dalam plak arteri dan mengurangi perkembangan aterosklerosis.(de Macedo Ribeiro et al., 2021; Zierfuss et al., 2022)

Usia memainkan peran penting dalam hubungannya dengan penyakit arteri perifer. Hal ini dikarenakan usia merupakan faktor risiko yang memiliki hubungan kuat dalam terjadinya perkembangan dan perjalanan penyakit tersebut. Prevalensi PAD meningkat seiring dengan bertambahnya usia, terutama karena perubahan yang berkaitan dengan terjadinya perubahan vaskular dan efek kumulatif dari berbagai faktor risiko dari waktu ke waktu. Penuaan

dikaitkan dengan perubahan struktural dan fungsional pada dinding arteri, termasuk pengerasan arteri, berkurangnya elastisitas, dan disfungsi endotel. Perubahan vaskular yang berkaitan dengan usia ini menjadi predisposisi individu terhadap perkembangan aterosklerosis, patologi utama yang mendasari PAD. Aterosklerosis melibatkan pembentukan plak kaya lipid di dalam dinding arteri, menyebabkan penyempitan, obstruksi, dan gangguan aliran darah ke jaringan perifer. Selain itu, penuaan dikaitkan dengan peningkatan stres oksidatif dan peradangan tingkat rendah kronis, yang secara kolektif disebut peradangan. Proses-proses ini berkontribusi pada disfungsi endotel dan semakin memperburuk perkembangan aterosklerosis pada PAD. Selain itu, perubahan terkait usia dalam metabolisme lipid dan glukosa, seperti dislipidemia dan resistensi insulin, sering terjadi bersamaan dan berkontribusi pada patogenesis PAD. (Criqui & Aboyans, 2015; Savji et al., 2013)

METODE PENELITIAN

Desain dan Subjek Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional untuk melihat perbedaan kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan usia pada kelompok dengan penyakit arteri perifer dan tidak. Penelitian ini terlaksana di Yayasan Kalam Kudus Jakarta pada tanggal 02 Juni 2023. Sampel penelitian ini adalah guru dan karyawan di Yayasan Kalam Kudus Jakarta yang memenuhi kriteria inklusi. Kriteria inklusi dalam penelitian ini adalah usia 18 – 60 tahun. Kriteria eksklusi dalam penelitian ini adalah responden yang menolak ikut serta dalam rangkaian penelitian, responden yang mengalami amputasi, responden dengan adanya ulkus pada bagian kaki, dan responden dengan *ankle branchial index* > 1,3. Metode pengambilan sampel yang digunakan dalam penelitian ini adalah *non random consecutive sampling*.

Variabel dan Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tahapan berupa penyusunan proposal, penyusunan kaji etik, perizinan dengan wahana penelitian, pengambilan data, tabulasi, pengolahan data, dan penyusunan laporan penelitian. Variabel dalam penelitian ini terdiri dari kadar HDL dan usia sebagai variabel bebas dan diagnosis penyakit arteri perifer sebagai variabel tergantung. Pengukuran HDL dilakukan dengan prosedur berupa (1) Persiapan sampel: Ambil sampel darah vena dari pasien menggunakan jarum dan tabung vakum yang steril. Sampel darah kemudian ditempatkan dalam tabung *Ethylenediaminetetraacetic acid* (EDTA) untuk

mencegah penggumpalan. (2) Pemisahan serum; (3) Persiapan reagen; (4) Kalibrasi alat; (5) Pembuatan kurva kalibrasi; (6) Pemantapan blanko; (7) Pengukuran sampel; (8) Interpretasi hasil. Pengukuran ABI dilakukan dengan cara mengukur tekanan sistolik pada kaki (arteri dorsalis pedis atau arteri tibialis posterior) dibandingkan dengan tekanan sistolik pada arteri brachialis. Responden dikatakan memiliki masalah penyakit arteri perifer adalah bilamana hasil ABI berada dibawah 0,9. Pengukuran variabel usia adalah dengan menghitung dari tanggal lahir yang tertera dalam kartu tanda penduduk.

Data dan Uji Statistik

Penelitian ini bertujuan untuk melihat perbedaan kadar HDL pada kelompok dengan penyakit arteri perifer atau tidak. Jenis data HDL adalah berupa data numerik/ kuantitatif (mg/dL), sedangkan jenis data penyakit arteri perifer adalah berupa data kategorik (nominal) dengan hasil ukur berupa (1) Penyakit Arteri perifer (ABI < 0,8) dan (2) Normal (ABI berada di rentang 0,9 – 1,3). Jenis data untuk variabel usia adalah berupa data numerik (tahun)

Analisa data dalam penelitian ini terbagi menjadi 2 yaitu Analisa deskriptif berupa proporsi dan sebaran data terpusat; serta Analisa analitik berupa uji *T-test independent* dan uji alternatif *Mann Whitney*. Adapun nilai kemaknaan yang diharapkan pada penelitian ini adalah sebesar 5% (*p-value* < 0,05).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian ini mengikutsertakan 48 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Adapun karakteristik dasar berupa usia, jenis kelamin, nilai ankle branchial index (ABI), serta kadar HDL responden tersaji pada tabel 1

Tabel 1. Karakteristik Responden Penelitian

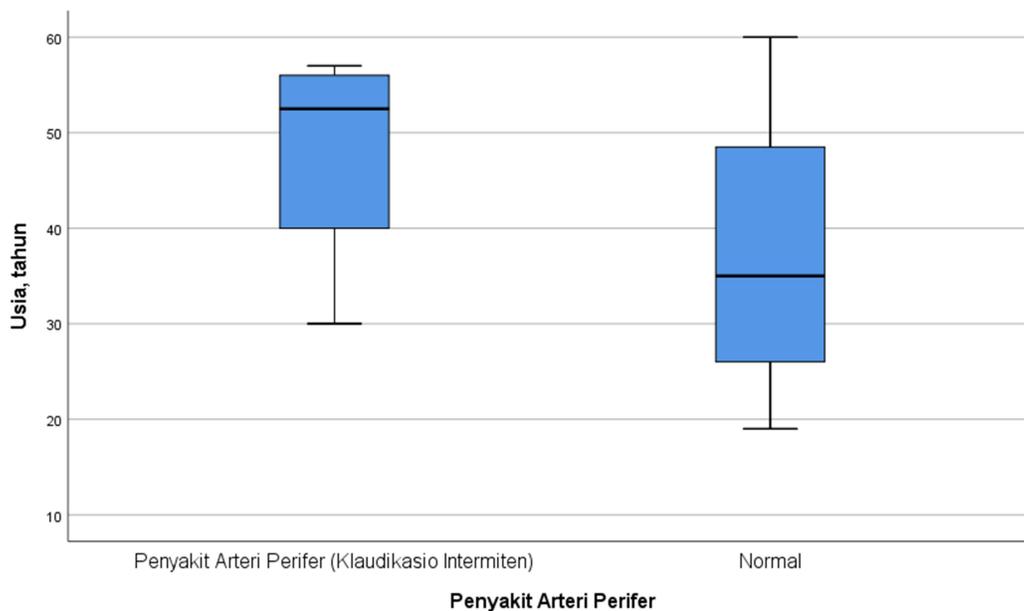
| Parameter | N (%) | Mean (SD) | Med (Min – Max) |
|----------------------------------------------|------------|---------------|--------------------|
| Usia | | 39,56 (12,79) | 38 (19 – 60) |
| Jenis Kelamin | | | |
| • Laki-laki | 19 (39,6%) | | |
| • Perempuan | 29 (60,4%) | | |
| <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL), mg/dL | | 52,17 (11,40) | 51 (31 – 84) |
| <i>Ankle branchial index</i> (ABI) | | 1,00 (0,13) | 1,04 (0,64 – 1,25) |
| • Penyakit arteri perifer | 8 (16,7%) | | |
| • Normal | 40 (83,3%) | | |

Pengaruh Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) dan Usia terhadap Kejadian *Peripheral Arterial Disease* (PAD)

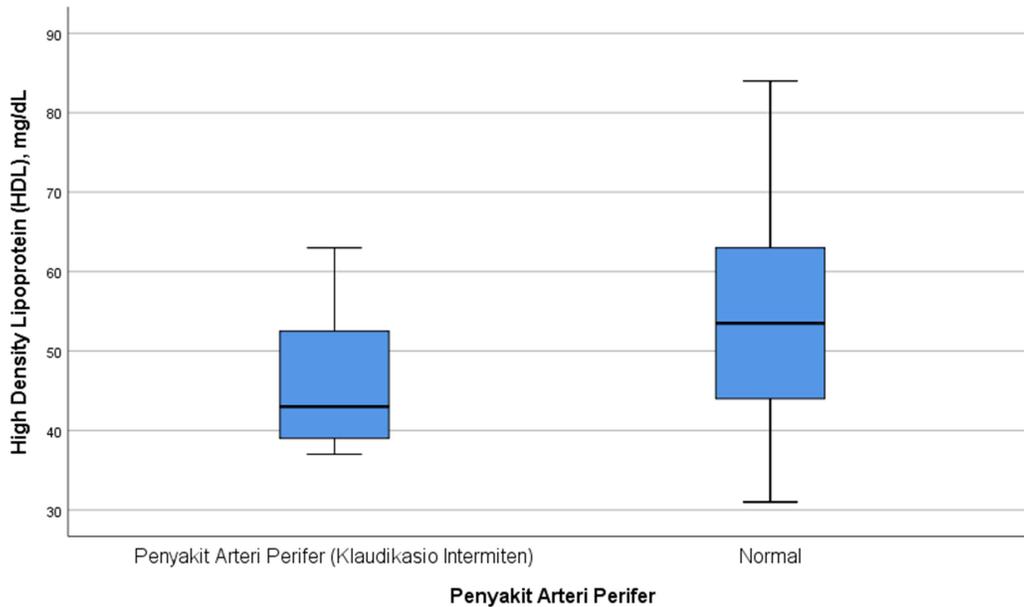
Hasil pengujian normalitas menggunakan Shapiro-Wilk didapatkan bahwa sebaran data pada kedua kelompok tersebut tidak terdistribusi normal ($p\text{-value} > 0,05$). Oleh karena itu, pengujian hipotesis pada penelitian ini menggunakan uji alternatif Mann Whitney. Hasil uji statistik Mann Whitney mengungkapkan bahwa usia berperan signifikan secara statistik dengan kejadian penyakit arteri perifer ($p\text{-value}$: 0,028), tetapi kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) tidak signifikan secara statistik dengan munculnya kejadian penyakit arteri perifer ($p\text{-value}$: 0,084). Peninjauan dari segi klinis didapatkan bahwa usia yang semakin tua akan semakin berisiko terkena penyakit arteri perifer (52,5 tahun vs 35 tahun), begitupula dengan kadar HDL bahwa semakin rendah kadar HDL akan semakin berisiko terkena penyakit arteri perifer (43 vs 53,5). (Tabel 2, Gambar 1-2)

Tabel 2. Perbedaan Rerata Usia dan Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) antara 2 Kelompok

| Parameter | <i>Ankle brachial index</i> (ABI) | | <i>p-value</i> |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------|
| | Penyakit Arteri Perifer | Normal | |
| | Med (Min – Max) | Med (Min – Max) | |
| Usia, tahun | 52,5 (30 – 57) | 35 (19 – 60) | 0,028 |
| <i>High Density Lipoprotein</i> (HDL), mg/dL | 43 (37 – 63) | 53,5 (31 – 84) | 0,084 |



Gambar 1. Perbedaan Rerata Usia antara 2 Kelompok



Gambar 2. Perbedaan Rerata Kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) antara 2 Kelompok

Hubungan antara usia dan penyakit arteri koroner telah dibuktikan pada banyak penelitian yang telah dilakukan sebelumnya. Penilaian untuk risiko kardiovaskular yang telah banyak digunakan seperti skor Framingham menunjukkan bahwa risiko kardiovaskular memiliki hubungan kuat dengan usia untuk menentukan risiko seseorang terhadap kejadian koroner. (D'Agostino et al., 2013) Penelitian mengenai penyakit arteri perifer menunjukkan hubungan yang sejalan dengan bertambahnya usia, mulai dari 1,2% pada individu berusia 60 hingga 69 tahun hingga lebih dari 11% pada mereka yang berusia 85 tahun atau lebih. (Savji et al., 2013) Sejalan dengan penelitian sebelumnya, hasil dari penelitian ini menunjukkan adanya hubungan signifikan dan secara statistik bermakna antara usia dan kejadian penyakit arteri perifer (nilai $p: 0,028$). Dari perspektif klinis, pemeriksaan ini mengungkapkan bahwa semakin bertambahnya usia terkait dengan peningkatan kecenderungan yang signifikan terhadap penyakit arteri perifer (52,5 tahun vs. 35 tahun).

Penelitian yang Sykora et al. yang menyatakan hal yang serupa, ditemukan bahwa terdapatnya hubungan yang kuat dan signifikan antara usia dan prevalensi penyakit pembuluh darah perifer. Beberapa temuan utamanya adalah sebagai berikut: Pertama, terjadi peningkatan signifikan dalam kejadian penyakit pembuluh darah perifer, mulai dari 1 dari 50 individu pada kelompok usia 40 hingga 50 tahun menjadi hampir 1 dari 3 individu pada

kelompok usia 91 hingga 100 tahun. Kedua, prevalensi penyakit arteri perifer menunjukkan peningkatan yang signifikan seiring bertambahnya usia, baik pada wanita maupun pria. Terakhir, hubungan antara usia dan penyakit arteri perifer tetap ada bahkan setelah mengontrol faktor demografi dasar dan faktor risiko klinis. (Sykora et al., 2022) Setiap peningkatan usia 10 tahun, terdapat peningkatan signifikan dalam kemungkinan mengembangkan penyakit arteri perifer. Beberapa laporan telah mengkaji hubungan antara usia dan penyakit arteri perifer. (Shu & Santulli, 2018)

Prevalensi penyakit arteri perifer didapatkan semakin meningkat pada kelompok usia yang lebih tua. Aterosklerosis yang penyebab utama penyakit vaskular, diketahui semakin meningkat seiring bertambahnya usia. Peningkatan prevalensi dan keparahan faktor risiko yang terkait dengan aterosklerosis mempengaruhi hal tersebut. Tingginya kadar kolesterol dalam darah, yang dikenal sebagai hiperkolesterolemia, merupakan faktor risiko aterosklerosis yang telah banyak diteliti sebelumnya. (Roth et al., 2020) Salah satu mekanisme yang menyebabkan semakin meningkatnya aterosklerosis pada kondisi hiperkolesterolemia adalah penurunan kadar dari oksida nitrat, yang merupakan faktor penting untuk menjaga kesehatan pembuluh darah. Stres oksidatif berkontribusi terhadap perkembangan aterosklerosis dengan cara memicu peroksidasi lipid pada lipoprotein dan makrofag arteri. Proses ini menyebabkan terjadinya penurunan kadar dari oksida nitrat endotelial, sehingga terjadi penyempitan lumen pembuluh darah. (Shu & Santulli, 2018)

Hal ini sejalan dengan temuan dari penelitian yang dilakukan oleh Rosenson et al., yang menjelaskan efek multifaset dari HDL (*High-Density Lipoprotein*) dalam menjaga fungsi vaskular. Secara khusus, HDL memiliki kemampuan untuk mengaktifkan endothelial nitric oxide synthase melalui peningkatan jalur sinyal khusus, yaitu Akt dan MAP kinase. Aktivasi ini menghasilkan peningkatan produksi nitric oxide, mediator penting dalam homeostasis vaskular. Selain itu, HDL memiliki pengaruh perlindungan terhadap sel-sel endotel dengan menekan apoptosis melalui aktivasi jalur Akt dan penghambatan enzim caspase. HDL juga menghambat oksidasi *low-density lipoprotein* (LDL), sehingga mengurangi efek pro-aterogeniknya. (Rosenson et al., 2016) Selain itu, HDL membatasi proses inflamasi di dalam endotelium vaskular, merangsang sintesis prostacyclin (vasodilator dan antikoagulan yang efektif), dan meningkatkan ekspresi siklooksigenase 2, yang lebih lanjut mempromosikan mekanisme vasodilasi dan antikoagulasi. Akibatnya, ketika kadar kolesterol HDL rendah, proses aterosklerosis berkembang pesat, akhirnya menyebabkan gangguan fungsi kardiovaskular. Temuan ilmiah ini menekankan peran penting HDL dalam menjaga integritas

vaskular dan menyoroiti konsekuensi merugikan yang terkait dengan penurunan kadar HDL.(Kosmas et al., 2018)

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan dari penelitian ini adalah usia berperan signifikan secara statistik dengan kejadian penyakit arteri perifer (*p-value*: 0,028), tetapi kadar *High Density Lipoprotein* (HDL) tidak signifikan secara statistik dengan munculnya kejadian penyakit arteri perifer (*p-value*: 0,084).

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara yang telah memberikan wadah sehingga dapat menjalankan dan menyelesaikan penelitian ini; Dr. dr. Noer Saetan Tadjudin, Sp. KJ selaku dekan Fakultas Kedokteran Universitas Tarumanagara; dr. Yoanita Widjaja M.Pd.Ked selaku ketua program studi sarjana kedokteran. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Drs. Ricardo Marpaung, M.Pd yang telah memberikan izin dalam pengambilan data dan seluruh subjek penelitian yang telah bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

DAFTAR REFERENSI

- Abola, M. T. B., Golledge, J., Miyata, T., Rha, S.-W., Yan, B. P., Dy, T. C., Ganzon, M. S. V, Handa, P. K., Harris, S., Zhisheng, J., Pinjala, R., Robless, P. A., Yokoi, H., Alajar, E. B., Santos, A. A. B., Llanes, E. J. B., Obrado-Nabablit, G. M., Pestaño, N. S., Punzalan, F. E., ... Punzalan, F. E. (2020). Asia-Pacific Consensus Statement on the Management of Peripheral Artery Disease: A Report from the Asian Pacific Society of Atherosclerosis and Vascular Disease Asia-Pacific Peripheral Artery Disease Consensus Statement Project Committee. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 27(8), 809. <https://doi.org/10.5551/JAT.53660>
- Aday, A. W., & Everett, B. M. (2019). Dyslipidemia Profiles in Patients with Peripheral Artery Disease. *Current Cardiology Reports*, 21(6), 42. <https://doi.org/10.1007/S11886-019-1129-5>
- Aday, A. W., & Matsushita, K. (2021). Epidemiology of Peripheral Artery Disease and Polyvascular Disease: Aday – Epidemiology of PAD. *Circulation Research*, 128(12), 1818. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.318535>
- Aryani, E., Heri-Nugroho, H.-N., & Margawati, A. (2016). HUBUNGAN ANTARA DISLIPIDEMIA DENGAN STATUS PENYAKIT ARTERI PERIFER (PAP) PADA PASIEN DIABETES MELITUS TIPE 2 TERKONTROL SEDANG. *Jurnal Kedokteran Diponegoro (Diponegoro Medical Journal)*, 5(4), 720–736.

<https://doi.org/10.14710/DMJ.V5I4.14339>

- Criqui, M. H., & Aboyans, V. (2015). Epidemiology of peripheral artery disease. *Circulation Research*, *116*(9), 1509–1526. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.303849>
- Criqui, M. H., Matsushita, K., Aboyans, V., Hess, C. N., Hicks, C. W., Kwan, T. W., McDermott, M. M., Misra, S., Ujueta, F., & on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, T. and V. B. C. on C. R. and I. C. on L. and C. H. C. on P. V. D. and S. C. (2021). Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *144*, E171–E191. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001005>
- D'Agostino, R. B., Pencina, M. J., Massaro, J. M., & Coady, S. (2013). Cardiovascular Disease Risk Assessment: Insights from Framingham. *Global Heart*, *8*(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.01.001>
- de Macedo Ribeiro, F. R. C., Ribeiro, C. H. M. A., Tavoni, T. M., Dos Santos Sarges, E., Freitas, F. R., Stolf, N. A. G., Kalil Filho, R., & Maranhão, R. C. (2021). Disturbances of the transfer of cholesterol to high-density lipoprotein (HDL) in patients with peripheral artery disease with or without type 2 diabetes mellitus. *Vascular Medicine (London, England)*, *26*(6), 602–607. <https://doi.org/10.1177/1358863X211021142>
- Hennion, D. R., & Siano, K. A. (2013). Diagnosis and treatment of peripheral arterial disease. *American Family Physician*, *88*(5), 306–310.
- Kosmas, C. E., Martinez, I., Sourlas, A., Bouza, K. V., Campos, F. N., Torres, V., Montan, P. D., & Guzman, E. (2018). High-density lipoprotein (HDL) functionality and its relevance to atherosclerotic cardiovascular disease. *Drugs in Context*, *7*, 212525. <https://doi.org/10.7573/dic.212525>
- Rac-Albu, M., Iliuta, L., Guberna, S. M., & Sinescu, C. (2014). The role of ankle-brachial index for predicting peripheral arterial disease. *Maedica*, *9*(3), 295–302.
- Rosenson, R. S., Brewer, H. B., Ansell, B. J., Barter, P., Chapman, M. J., Heinecke, J. W., Kontush, A., Tall, A. R., & Webb, N. R. (2016). Dysfunctional HDL and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews. Cardiology*, *13*(1), 48–60. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.124>
- Roth, G. A., Mensah, G. A., Johnson, C. O., Addolorato, G., Ammirati, E., Baddour, L. M., Barengo, N. C., Beaton, A. Z., Benjamin, E. J., Benziger, C. P., Bonny, A., Brauer, M., Brodmann, M., Cahill, T. J., Carapetis, J., Catapano, A. L., Chugh, S. S., Cooper, L. T., Coresh, J., ... Fuster, V. (2020). Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *Journal of the American College of Cardiology*, *76*(25), 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Savji, N., Rockman, C. B., Skolnick, A. H., Guo, Y., Adelman, M. A., Riles, T., & Berger, J. S. (2013). Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(16), 1736–1743. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.01.054>
- Shu, J., & Santulli, G. (2018). Update on peripheral artery disease: Epidemiology and evidence-based facts. *Atherosclerosis*, *275*, 379–381. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.033>

- Simatupang, M., Pandelaki, K., Panda, A. L., Skripsi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado, K., & Ilmu Penyakit Dalam RSUP Kandau Manado, B. R. (2013). HUBUNGAN ANTARA PENYAKIT ARTERI PERIFER DENGAN FAKTOR RISIKO KARDIOVASKULAR PADA PASIEN DM TIPE 2. *E-CliniC*, 1(1). <https://doi.org/10.35790/ECL.V1I1.1179>
- Sykora, D., Firth, C., Girardo, M., Bhatt, S., Matti, L., Tseng, A., Shipman, J., Liedl, D., Wennberg, P., & Shamoun, F. E. (2022). Patient Age at Diagnosis of Peripheral Artery Disease and Its Impact on Cardiovascular and Limb Outcomes. *The American Journal of Cardiology*, 177, 144–150. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2022.04.057>
- Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., ... Tsao, C. W. (2021). Heart Disease and Stroke Statistics - 2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), E254–E743. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000950>
- Zemaitis, M. R., Boll, J. M., & Dreyer, M. A. (2023). Peripheral Arterial Disease. *StatPearls*.
- Zierfuss, B., Höbaus, C., Herz, C. T., Koppensteiner, R., Stangl, H., & Schernthaner, G.-H. (2022). High-Density Lipoprotein Particle Subclasses in Statin-Treated Patients with Peripheral Artery Disease Predict Long-Term Survival. *Thrombosis and Haemostasis*, 122(10), 1804–1813. <https://doi.org/10.1055/a-1827-7896>