

SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW : FAKTOR RESIKO NEUROPATI PERIFER PADA PENDERITA DIABETES MELITUS

I Made Ari Putra Astawa^{1*}, Nyoman Intan Permatahati Wiguna², I Ketut Susila³

Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Pendidikan Ganesha^{1,2,3}

*Corresponding Author : ari.putr12345@gmail.com

ABSTRAK

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu gangguan metabolik yang bersifat kronis dan progresif, yang sering kali disertai dengan munculnya komplikasi mikrovaskular yang serius. Di antara komplikasi tersebut, Neuropati Perifer Diabetik (DPN) menempati posisi sebagai komplikasi saraf yang paling umum dijumpai dan berperan sebagai faktor kunci dalam patogenesis ulkus kaki diabetik, infeksi, hingga amputasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi prevalensi dan menganalisis secara sistematis determinan faktor risiko dominan yang berasosiasi dengan kemunculan DPN pada populasi penderita Diabetes Melitus Tipe 2. Studi ini dirancang sebagai *Systematic Literature Review* (SLR) yang mengikuti panduan PRISMA. Penelusuran literatur dilakukan pada empat basis data utama (*Medline*, *Proquest*, *Scopus*, dan *Google Scholar*) menggunakan kombinasi terminologi kunci dengan batasan waktu publikasi dari tahun 2020 hingga 2024. Melalui proses skrining yang ketat, ditetapkan sebanyak 15 artikel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi untuk dianalisis lebih lanjut. Sintesis temuan dari artikel terpilih menunjukkan variasi prevalensi DPN yang luas antara 8% hingga 80%, namun secara konsisten menyoroti bahwa kontrol kadar gula darah yang buruk (tinggi kadar HbA1c), durasi penyakit DM yang semakin lama, dan usia pasien yang lebih tua merupakan faktor determinan risiko paling signifikan terhadap kejadian DPN. Selain itu, faktor gaya hidup seperti obesitas dan adanya komorbiditas dislipidemia juga berkontribusi substansial. Kesimpulan dari tinjauan ini menekankan pentingnya intervensi klinis yang fokus pada pengawasan dan perbaikan kontrol glikemik jangka panjang serta modifikasi faktor risiko terkait gaya hidup guna mencegah atau menghambat progresivitas Neuropati Perifer Diabetik.

Kata kunci : diabetes melitus, faktor risiko, neuropati perifer

ABSTRACT

Diabetes mellitus (DM) is a chronic and progressive metabolic disorder that is often accompanied by serious microvascular complications. Among these complications, diabetic peripheral neuropathy (DPN) is the most common neurological complication and plays a key role in the pathogenesis of diabetic foot ulcers, infections, and even amputations. This study aims to identify the prevalence and systematically analyze the dominant risk factors associated with the onset of DPN in the Type 2 Diabetes Mellitus population. This study was designed as a Systematic Literature Review (SLR) following the PRISMA guidelines. Literature searches were conducted in four major databases (Medline, Proquest, Scopus, and Google Scholar) using a combination of key terms with publication time limits from 2020 to 2024. Through a rigorous screening process, 15 articles that met the inclusion and exclusion criteria were selected for further analysis. Synthesis of findings from the selected articles showed a wide variation in DPN prevalence between 8% and 80%, but consistently highlighted that poor blood sugar control (high HbA1c levels), longer duration of DM, and older patient age were the most significant risk determinants for DPN occurrence. Additionally, lifestyle factors such as obesity and the presence of dyslipidemia also contribute substantially. The conclusion of this review emphasizes the importance of clinical interventions focused on monitoring and improving long-term glycemic control as well as modifying lifestyle-related risk factors to prevent or slow the progression of Diabetic Peripheral Neuropathy.

Keywords : diabetes mellitus, risk factors, peripheral neuropathy

PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) saat ini telah berkembang menjadi kondisi metabolik kronis yang membahayakan dan menjadi salah satu tantangan kesehatan masyarakat berskala global. Berdasarkan data Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) tahun 2024, estimasi jumlah penyandang DM di seluruh dunia mencapai 830 juta orang pada tahun 2022, mengalami peningkatan yang sangat signifikan dari 200 juta pada tahun 1990. Lonjakan prevalensi ini terutama terjadi dengan pesat di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Di tingkat nasional, Indonesia menempati peringkat keenam dunia dengan 10,3 juta penduduk berusia 20-79 tahun yang hidup dengan diabetes menurut catatan *International Diabetes Federation* (IDF) tahun 2019 (Kementerian Kesehatan, 2022). Data Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) 2018 juga mengonfirmasi tren kenaikan ini, di mana prevalensi DM nasional tercatat sebesar 10,9% dari total penduduk. (WHO, 2024)

Peningkatan prevalensi DM ini membawa konsekuensi serius, tidak hanya dari aspek klinis tetapi juga sosio-ekonomi. Komplikasi kronis DM, baik makrovaskular maupun mikrovaskular, menuntut biaya perawatan yang sangat besar dan berkepanjangan bagi sistem kesehatan. Lebih lanjut, DM menyebabkan penurunan kualitas hidup (QoL), hilangnya produktivitas kerja, dan peningkatan mortalitas dini. Oleh karena itu, manajemen DM yang optimal dan pencegahan komplikasi menjadi prioritas utama untuk mengurangi beban kesehatan global dan nasional. Diabetes Melitus Tipe 2 terjadi akibat ketidakseimbangan antara kadar insulin dengan sensitivitas reseptor terhadap insulin (Sapra & Bhandari, 2023). Diabetes Melitus Tipe 2 memiliki persentase 90-95% penderita DM yang mana jenis ini tergolong kronis dengan diagnosis umumnya pada orang dewasa (CDC, 2024). Berdasarkan estimasi WHO, jumlah penyandang Diabetes Melitus tipe 2 diproyeksikan mencapai 21,3 juta jiwa pada tahun 2030, yang mencerminkan peningkatan yang substansial dari angka 8,4 juta pada tahun 2000 (Soelistijo, 2021).

Secara patofisiologi, mekanisme komplikasi DM berakar pada kerusakan jaringan yang diinduksi oleh kondisi hiperglikemia kronis. Kadar glukosa darah yang tinggi secara persisten memicu kaskade perubahan biokimia yang bersifat destruktif. Hiperglikemia yang tidak terkontrol memicu serangkaian perubahan biokimia yang merusak jaringan. Hiperglikemia yang tidak terkontrol secara persisten memicu peningkatan stres oksidatif dan produksi *Advanced Glycation End Products* (AGEs), yang kemudian berkontribusi signifikan terhadap kerusakan pembuluh darah dan serabut saraf. Selain pembentukan AGEs, perkembangan kerusakan mikrovaskular diperburuk oleh aktivasi jalur poliol dan terjadinya disfungsi endotel. Akumulasi kerusakan inilah yang mengarah pada komplikasi paling umum, yaitu Neuropati Perifer Diabetik (DPN). DPN seringkali berkembang secara *asymptomatic* pada tahap awal, merusak serabut saraf secara perlahan. Sifatnya yang sunyi ini menjadikan DPN sebagai '*silent killer*' bagi ekstremitas, karena pasien kehilangan kemampuan untuk merasakan sensasi protektif.

Menurut Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS), Neuropati tercatat sebagai komplikasi yang paling lazim ditemukan pada pasien Diabetes Melitus, dengan prevalensi mencapai sekitar 54% (Kementerian Kesehatan RI, 2018). Penyandang Diabetes Melitus cenderung mengalami gangguan saraf tepi yang dapat terjadi sewaktu-waktu dan seiring waktu akan terjadi perburukan (Rezkiansyah *et al.*, 2023). Lebih lanjut, individu dengan DM memiliki risiko hingga sebelas kali lipat lebih tinggi untuk mengalami komplikasi neuropati perifer dibandingkan dengan populasi non-diabetes. Neuropati Diabetik di Negara Indonesia sebanyak 60% (Suri *et al.*, 2018). Neuropati Perifer Diabetes (DPN) umumnya terjadi sekitar 30% pada penderita DM (Elafros *et al.*, 2022). Berdasarkan sebuah meta-analisis global terkini yang mencakup 29 penelitian dengan total 50.112 partisipan, ditemukan bahwa prevalensi Neuropati Perifer Diabetik (DPN) secara signifikan lebih tinggi pada individu dengan Diabetes Melitus

Tipe 2, yaitu sebesar 31,5% (95% CI 24,4-38,6%), dibandingkan dengan prevalensi pada individu penyandang Diabetes Melitus Tipe 1 yang sebesar 17,5% (95% CI 13,1-36,5%) (J. Sun *et al.*, 2020). Penelitian dilakukan secara umum menggunakan ukuran standar, yang menggabungkan gejala dan temuan pemeriksaan fisik, untuk mempelajari insiden dan prevalensi DPN pada populasi dengan Diabetes Melitus. Studi cross-sectional dan kohort yang dipublikasikan sejak tahun 2016 melaporkan bahwa insiden DPN berkisar sekitar 8,8 per 1.000 orang-tahun pada individu dengan Diabetes Melitus Tipe 1, dan antara 24 hingga 26,9 per 1.000 orang-tahun pada individu dengan Diabetes Melitus Tipe 2 (Amutha *et al.*, 2021; An *et al.*, 2021).

Diabetic Peripheral Neuropathy (DPN) dikategorikan menjadi neuropati sensorik, motorik, dan otonom. Diperkirakan sekitar 10-20% dari pasien didiagnosis mengalami DM disertai DPN secara bersamaan, namun pada penelitian yang menganalisis pasien dengan Diabetes Melitus jangka panjang menyebabkan prevalensi yang tinggi pada penderita DM tersebut. Neuropati perifer terlihat pada 26% pasien DM dengan onset 5 tahun dan 41% pada pasien DM dengan onset 10 tahun mengalami neuropati perifer. Tingginya prevalensi Neuropati Perifer Diabetik (DPN) pada penderita Diabetes Melitus Tipe 2 dapat dijelaskan oleh dua faktor kausal utama, yaitu periode onset penyakit yang lebih panjang dan beban komorbiditas yang signifikan pada kelompok ini (Myron A. Bodman *et al.*, 2024). Hasil penelitian Kementerian Kesehatan RI tahun 2020 mengungkapkan bahwa 43,9% penyandang Diabetes Melitus di Indonesia mengalami neuropati diabetik, dengan 17,3% di antaranya tergolong dalam kategori berat. Kondisi ini umumnya menyerang bagian tubuh perifer, dikenal sebagai Neuropati Perifer Diabetik. Data epidemiologis menunjukkan prevalensi lebih tinggi di Asia Tenggara, dengan angka mencapai 54,3% di Malaysia, serta masing-masing 58,0% di Filipina dan Indonesia (Malik *et al.*, 2020).

Manifestasi klinis Neuropati Perifer Diabetik beragam sesuai mekanisme patofisiologis dan lokasi lesi saraf. Kerusakan saraf mencakup tiga sistem utama: sensorik, motorik, dan otonom. Defisit sensorik menyebabkan hipoestesia/anestesia yang berisiko menyebabkan trauma tak terdeteksi pada pasien DM. Pada gangguan motorik, terjadi atrofi muskular, deformitas kaki, dan perubahan biomekanik yang mengganggu distribusi tekanan, sehingga meningkatkan risiko ulkus. Sementara gangguan otonom menyebabkan anhidrosis kutaneus yang memicu xerosis pedis, fisura, dan hiperkeratosis (Elafros *et al.*, 2022). Presentasi klinis DPN biasanya berpotensi merugikan. Karena pasien mungkin sama sekali tidak menunjukkan gejala, skrining kaki diabetik sangat penting karena ulkus kaki diabetik adalah presentasi pertama DPN. Pada DPN, gejala sensorik sering diklasifikasikan menjadi "positif" dan "negatif". Gejala "positif" menunjukkan parestesia atau gejala neuropati yang menyakitkan, dan gejala "negatif" menunjukkan kehilangan sensasi. Kesadaran akan sensasi abnormal seperti "mati rasa" di kaki mereka adalah salah satu contoh gejala negatif (Sloan *et al.*, 2021). Setelah hilangnya sensasi sentuhan ringan, suhu, dan tusuk-tusukan di bagian distal, tanda klinis awal DPN termasuk perubahan propriosepsi dan sensasi getaran. Selain itu, persarafan kelenjar keringat terganggu, yang menyebabkan "disfungsi sudomotor".

Konsekuensi DPN jauh melampaui gejala sensorik. Hilangnya sensasi protektif meningkatkan risiko terjadinya cedera kaki yang tidak terdeteksi, yang kemudian berkembang menjadi ulkus kaki diabetik (UKD). Ulkus Kaki Diabetik (UKD) yang terinfeksi merupakan penyebab dominan dari amputasi non-traumatik secara global. Penanganan terhadap komplikasi lanjutan ini tidak hanya memerlukan alokasi biaya dan sumber daya yang sangat besar, tetapi juga sering kali berujung pada luaran klinis yang tidak menguntungkan bagi pasien. Kondisi ini menegaskan bahwa intervensi dan pengendalian faktor risiko DPN merupakan urgensi klinis dan strategi pencegahan komplikasi yang paling krusial. Meskipun banyak penelitian telah mengidentifikasi faktor-faktor risiko DPN, terdapat inkonsistensi signifikan dalam penentuan faktor determinan dominan. Misalnya, studi yang berbeda

menunjukkan tingkat asosiasi yang bervariasi antara DPN dengan Indeks Massa Tubuh (IMT), kadar dislipidemia, atau tekanan darah tinggi. Kesenjangan ini menggarisbawahi perlunya sintesis data yang terpadu dan mutakhir untuk mengidentifikasi dengan jelas faktor risiko utama yang harus diprioritaskan dalam program skrining dan pencegahan klinis.

Berdasarkan latar belakang tingginya prevalensi Diabetes Melitus (DM) dan komplikasi Neuropati Perifer Diabetik (DPN) yang signifikan, serta perlunya strategi pencegahan lanjut, studi ini bertujuan untuk mengidentifikasi prevalensi dan menganalisis secara komprehensif determinan faktor yang berasosiasi dengan kemunculan Neuropati Perifer pada populasi penderita DM. Guna mencapai tujuan tersebut, penelitian didesain sebagai sebuah Systematic Literature Review (SLR) yang berfokus pada artikel dan jurnal ilmiah yang diterbitkan dalam periode lima tahun, yakni dari Tahun 2020 hingga 2024.

METODE

Penelitian ini dirancang sebagai suatu *Systematic Literature Review* (SLR) dengan tujuan utama mengidentifikasi serta menganalisis berbagai faktor risiko yang terkait dengan munculnya Neuropati Perifer Diabetik (DPN) pada pasien Diabetes Melitus Tipe 2 (DM). Penyusunan kajian sistematis ini mengikuti tahapan dan pedoman yang direkomendasikan dalam *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) guna memastikan metodologi yang komprehensif dan terdokumentasi dengan baik. Kriteria Populasi (P) adalah penderita DM Tipe 2, Intervensi (I) mencakup paparan terhadap faktor risiko yang memicu DPN, Komparasi (C) adalah pasien DM tanpa komplikasi DPN, dan *Outcome* (O) adalah prevalensi DPN dan faktor determinan DPN. Penelusuran literatur dilakukan pada empat basis data utama: *Medline*, *Proquest*, *Scopus*, dan *Google Scholar*. Teknik pencarian menggunakan kombinasi kata kunci spesifik dan operator *Boolean* (AND, OR, NOT) yaitu ("*Peripheral Neuropathy*" OR DPN) AND ("*Risk Factor*" OR *determinant*) AND ("*Diabetes Mellitus*" OR *Type 2*). Kriteria inklusi mencakup jurnal yang berasal dari basis data tersebut, membahas faktor risiko Neuropati Perifer Diabetik (DPN) pada pasien DM, meneliti prevalensi DPN pada pasien DM, serta dipublikasikan dalam Bahasa Inggris atau Indonesia antara tahun 2020–2024.

Proses seleksi literatur untuk *systematic literature review* ini dilakukan secara sistematis mengikuti tahapan dalam diagram alir (dapat dibandingkan dengan kerangka PRISMA). Tahap awal, Identifikasi, berhasil mengumpulkan total 4.136 artikel dari empat basis data utama menggunakan kata kunci yang relevan. Perincian sumber perolehan adalah sebagai berikut: *Medline* (3.489), *Proquest* (128), *Scopus* (78), dan *Google Scholar* (441). Pada tahap Skrining (*Screening*), sejumlah 384 artikel dikeluarkan karena hasil pencarian kata kunci hanya berupa kutipan. Sisa artikel yang diperoleh adalah 3.752. Tahap ini dilanjutkan dengan Penilaian Kelayakan (*Eligibility*), di mana sebanyak 3.137 artikel dieksklusi karena tanggal publikasi berada di luar tahun 2020-2024, menyisakan 615 artikel dengan rentang publikasi 2020-2024. Selanjutnya, proses seleksi intensif berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi diterapkan, menghasilkan eksklusi terhadap 600 artikel. Kriteria eksklusi ini mencakup artikel non-original (berupa *review*, *editorial*, atau *letter*), jurnal yang tidak secara spesifik membahas faktor-faktor yang terkait pada insidensi Neuropati Perifer pada pasien Diabetes Melitus, serta literatur yang hanya tersedia dalam abstrak prosiding atau teks lengkap yang tidak memadai.

Hasil akhir dari seleksi ketat ini adalah 15 artikel yang memenuhi semua kriteria. Dengan demikian, pada tahap Inklusi (*Included*), sebanyak 15 artikel dipertimbangkan dan digunakan secara definitif dalam tinjauan *Systematic Literature Review* ini. Data diekstraksi menggunakan matriks standar yang meliputi: penulis, tahun, desain studi, lokasi, jumlah sampel, alat diagnostik DPN, dan temuan faktor risiko utama.

HASIL

Tabel 1. Hasil Analisis Systematic Literature Review Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM

No	Nama (Tahun)	Peneliti	Metodologi Penelitian (Rancangan Penelitian, Tempat Penelitian, Jumlah Sampel)	Hasil	
				Prevalensi	Faktor Risiko
1	Rui-Ling Wu, Niyao Chen, Yanni Chen, Xiaohong Wu, Chih-Yuan Ko and Xiao-Yu Chen (2024)	-	Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Departemen Endokrinologi dan Metabolisme, Rumah Sakit Afiliasi Kedua Universitas Medikal Fujian - Jumlah Sampel: 113 responden	Pasien DM sebanyak 25%-50% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}' = 0,001$) - Kadar gula darah puasa ($p\text{ value}' = 0,027$) - Lingkar pinggang ($p\text{ value}' = 0,019$) - Lemak Visceral ($p\text{ value}' = 0,044$)
2	Manal Mohammed Hashem, Ahmed Esmael, Abdelfattah Kasem Nassar, Mohammed El-Sherif (2021)	-	Rancangan penelitian: <i>Case Control</i> - Tempat penelitian: Klinik Rawat Jalan Neurologi, Rumah Sakit Universitas Mansoura, Mesir. - Jumlah Sampel: 150 responden	Pasien DM sebanyak 60%-70% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Durasi konsumsi obat metformin ($p\text{ value}' = 0.01$) - dosis konsumsi obat metformin ($p\text{ value}' = 0.01$) - Rendahnya kadar kobalamin dalam plasma ($p\text{ value}' < 0.05$) - durasi mengidap Diabetes Melitus ($p\text{ value}' < 0.05$)
3	Li Gao, Jiexing Qin, Ying Chen, Wenqun Jiang, Desheng Zhu, Xiajun Zhou, Jie Ding, Huiying Qiu, Yan Zhou, Qing Dong, Yangtai Guan (2024)	-	Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Rumah Sakit Shanghai Ren Ji - Jumlah Sampel: 311 responden	Pasien DM sebanyak >25% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: -Durasi mengidap Diabetes Melitus (OR: 1.062, $p\text{ value}' = 0,008$), -Kadar C-peptida puasa (OR: 2.427, $p\text{ value}' = 0,024$) -Albuminuria (OR: 2.481, 0,002).
4	Wei-Jing Zhao, Xin-Yi Xia, Jun Yin (2021)	-	Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Departemen Endokrinologi dan Metabolisme, Pusat Klinis Shanghai untuk Penyakit Metabolik - Jumlah Sampel: 815 responden	Pasien DM sebanyak 60%-70% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Defisiensi 25 (OH) D/Kadar Vitamin D ($p\text{ value}' = 0.004$) - Usia ($p\text{ value}' = 0.001$) - Kadar HbA1c ($p\text{ value}' = 0.002$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}' = 0.036$)

5	Yang Chen, Lijie Sun, Minghui Chen, Hui Zhang, Bing Song, Hongxiao Wang, Aijun Jiang, Li Zhang, Sumei Li, Jumei Wang, Wei Wang & Haoqiang Zhang (2024)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Departemen Endokrinologi, Rumah Sakit Afiliasi Pertama USTC - Jumlah Sampel: 121 responden	Pasien DM sebanyak 50% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik, dan frekuensinya meningkat seiring bertambahnya usia.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Kadar HbA1c ($p\text{ value}'=0.001$) - Kadar LDL ($p\text{ value}'=0.042$) - Rendahnya kadar FT3 ($p\text{ value}'=0.042$)
6	Hui Zhang, Carvalho Vladimir, Zhen Zhang, Wan Zhou Yang Chen, Mengting He, Ya Zhang, Wei Wang, Jiang Xu, Wanwan Zhao, Haoqiang Zhang (2023)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Rumah Sakit Afiliasi Pertama Universitas Sains dan Teknologi Tiongkok (USTC) - Jumlah Sampel: 106 responden	Pasien DM sebanyak 50% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik dengan durasi diabetes lebih dari 10 tahun. Selain itu, juga muncul pada pasien yang baru didiagnosis dengan DM Tipe II.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Kadar Asam Urat ($p\text{ value}'=0,006$) - Kadar HbA1c ($p\text{ value}'=0,001$)
7	Indhit Tri Utami, Fitri Annisa (2021)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Puskesmas Tejo Agung Provinsi Lampung - Jumlah Sampel: 36 responden	Pasien DM sebanyak 60%-70% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik. Gangguan sensitivitas adalah gangguan neurologis paling umum ketiga dengan insiden 54% dari 100.000 orang per tahun pada penderita DM.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Usia ($p\text{ value}'=0.002$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}'=0.009$) - Riwayat Hipertensi ($p\text{ value}'=0.011$)
8	Tuan Dinh Le, Nga Phi Thi Nguyen, Hoa Thanh Thi Tran, Thuc Luong Cong, Lan Ho Thi Nguyen, Binh Do Nhu, Son Tien Nguyen, Manh Van Ngo, Hoa Trung Dinh, Hien Thi Nguyen, Kien Trung Nguyen, Duc-Cuong Le (2022)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Rumah Sakit Endokrinologi Nasional (Hanoi, Vietnam) - Jumlah Sampel: 473 responden	Pasien DM sebanyak 2,0-78,8% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer tergantung pada negara, durasi DM, dan metode pemeriksaan.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Usia ($p\text{ value}'=0.012$) - Merokok ($p\text{ value}'=0.037$) - Kadar HbA1c ($p\text{ value}'=0.01$) - Kadar Asam Urat ($p\text{ value}'=0.007$)
9	Barbara H. Braffett, Rose A. Gubitosi-Klug, James W. Albers, Eva L. Feldman, Catherine L. Martin, Neil H. White, Trevor J. Orchard, Maria Lopes-Virella, John M. Lachin, Rodica Pop-Busui (2020)	- Rancangan penelitian: Kohort - Tempat penelitian: Rumah Sakit Bayi Pelangi & Anak, Universitas Case Western Reserve, Cleve land, OH - Jumlah Sampel: 1.441 responden	Pasien DM sebanyak 60%-70% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik. Pada penelitian ini ditemukan prevalensi kejadian DPN pada penderita DM sebesar 33%.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Kadar HbA1c ($p\text{ value}'<0.0001$) - Usia ($p\text{ value}'<0.0001$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}'<0.0001$) - Riwayat Hipertensi ($p\text{ value}'<0.0001$) - Konsumsi obat β blocker ($p\text{ value}'=0.007$)

10	Ani Astuti, Diah Merdekawati, Dian Octavia, Indah Sari (2023)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Puskesmas Puteri Ayu di Kota Jambi - Jumlah Sampel: 182 responden	Pasien DM sebanyak 20%-40% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Usia ($p\text{ value}' = <0.001$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}' = 0.001$) - BMI ($p\text{ value}' = 0.01$) - Riwayat Hipertensi ($p\text{ value}' = <0.001$)
11	Yanhui Lu, Pengbo Xing, Xue Cai, Dan Luo, Ruxue Li, Cathy Lloyd, Norman Sartorius, Mingzi Li (2020)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: 14 negara termasuk Argentina, Bangladesh, Cina, Jerman, India, Italia, Kenya, Meksiko, Pakistan, Polandia, Rusia, Serbia, Uganda, Ukraina - Jumlah Sampel: 2.733 responden	Pasien DM sebanyak 8%-75% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik. Penelitian ini menunjukkan bahwa prevalensi DPN secara keseluruhan dalam kohort multi-etnis orang dewasa dengan T2DM adalah 26,71%.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Jenis Kelamin ($p\text{ value}' = <0.001$) - Aktivitas Fisik ($p\text{ value}' = <0.001$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}' = <0.001$) - Penggunaan Insulin ($p\text{ value}' = <0.001$) - Kadar HbA1c ($p\text{ value}' = <0.001$) - Riwayat Hipertensi ($p\text{ value}' = <0.001$) - BMI ($p\text{ value}' = 0.002$) - Gejala Depresi ($p\text{ value}' = <0.001$) - Riwayat Penyakit Kardiovaskular ($p\text{ value}' = <0.001$)
12	Erdaliza, Mitra, Novita Rany, Yessi Harnani, Aldiga Rienarti Abidin (2024)	- Rancangan penelitian: <i>Case control</i> - Tempat penelitian: RSUD Selasih Kabupaten Pelalawan - Jumlah Sampel: 1.553 responden	Meningkatnya angka kejadian Diabetes Melitus Tipe 2 setiap tahunnya berkorelasi dengan eskalasi komplikasi di antara pasien yang terkena dampak, mencapai 45,4% pada tahun 2023 di Rumah Sakit Selasih, Kabupaten Pelalawan.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Tingkat kepatuhan kontrol ($p\text{ value}' = <0.001$) - Riwayat hipertensi ($p\text{ value}' = <0.001$) - kadar kolesterol ($p\text{ value}' = <0.001$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}' = <0.001$)
13	Chenxi Li, Weimin Wang, Qiuhe Jic, Xingwu Rand, Hongyu Kuange, Xuefeng Yuf, Hui Fangg, Jing Yangh, Jing Liui, Yaoming Xuej, Bo Fengk, Minxiang Leil, Dalong Zhu (2023)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: 25 kota di Negara China - Jumlah Sampel: 25.710 responden	Pasien DM sebanyak 20%-80% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik, dengan variasi geografis	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Usia ($p\text{ value}' = <0.001$) - Derajat Pendidikan ($p\text{ value}' = <0.001$) - Durasi mengidap DM ($p\text{ value}' = <0.001$) - Peningkatan kadar LDL ($p\text{ value}' = <0.001$) - Kadar Asam Urat ($p\text{ value}' = <0.001$) - Kadar eGFR ($p\text{ value}' = <0.001$)
14	Yongze Zhang, Chuanchuan Li, Lingning Huang, Ximei Shen, Fengying Zhao,	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian:	Pasien DM sebanyak 50% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik. Bentuk paling	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Kadar serum Natrium ($p\text{ value}' = <0.001$)

	Cailin Wu, Sunjie Yan (2021)	Departemen Endokrinologi dan Neurologi di Rumah Sakit Afiliasi Pertama Universitas Kedokteran Fujian - Jumlah Sampel: 1928 responden	umum dari polineuropati adalah DPN simetris distal.	
15	Sijia Fei, Jingwen Fan, Jiaming Cao, Huan Chen, Xiaoxia Wang, Qi Pan (2024)	- Rancangan penelitian: <i>Cross sectional</i> - Tempat penelitian: Departemen Endokrinologi, Rumah Sakit Beijing (Beijing, Cina) - Jumlah Sampel: 257 responden	Pasien DM sebanyak 50% kasus berpotensi mengalami komplikasi Neuropati Perifer Diabetik.	Faktor risiko kejadian Neuropati Perifer pada Pasien DM, yaitu: - Defisiensi Vitamin D ($p\text{ value}' = 0,008$) - Merokok ($p\text{ value}' = 0,027$) - Riwayat hipertensi ($p\text{ value}' = 0,017$)

PEMBAHASAN

Prevalensi kejadian Neuropati Perifer pada pasien DM berkisar antara 8% hingga 80%. Usia, pendapatan tahunan, tingkat pendidikan, negara, lama menderita Diabetes Melitus, dan cara pemeriksaan, dapat meningkatkan prevalensi neuropati perifer diabetik (DPN) (Le, 2022; Li, 2023). Sejalan dengan hal tersebut, berdasarkan penelitian Utami, dkk (2021) terkait dengan kejadian gangguan sensitivitas kaki pada pasien DM merupakan komplikasi yang terjadi paling sering dengan prevalensi sekitar 50%. Gangguan pada sensitivitas kaki merupakan gangguan neurologis paling umum ketiga dengan insiden 54% dari 100.000 orang per tahunnya (Utami & Annisa, 2021a). Menurut penelitian Hui Zhang, dkk (2023) DPN merupakan salah satu penyebab komplikasi pada ekstremitas bawah terkait DM, serta mempengaruhi hingga 50% pasien DM Tipe II dengan durasi mengidap DM lebih dari 10 tahun. Namun, kejadian DPN juga ditemukan pada seseorang yang baru didiagnosis DM dan DPN secara bersamaan (Zhang *et al.*, 2023). Studi yang dilakukan oleh Yanhui Lu, dkk (2020) menunjukkan bahwa prevalensi kejadian DPN dalam kohort multi-etnis kategori orang dewasa dengan DM Tipe II secara keseluruhan adalah 26,71% dengan korelasi faktor resiko yang independent dan signifikan (Lu, 2020).

Dalam penelitiannya terhadap 182 partisipan, Ani Astuti *et al.* (2023) menemukan korelasi yang tinggi antara kejadian DPN dengan variabel risiko durasi DM. Menurut penelitian ini, responden yang telah didiagnosis Diabetes Melitus selama lebih dari lima tahun memiliki risiko yang lebih tinggi dibandingkan dengan responden yang didiagnosis kurang dari lima tahun (Astuti *et al.*, 2020). Menurut penelitian Indhit Tri Utami dan Fitri Annisa (2021), risiko seseorang mengalami masalah dan tingkat sensitivitas kaki yang berkurang meningkat seiring dengan lamanya menderita Diabetes Melitus (DM). Hasil penelitian menunjukkan adanya hubungan antara lama menderita Diabetes Melitus (DM) dengan kejadian gangguan sensitivitas pada kaki. Hal ini menunjukkan bahwa risiko gangguan sensitivitas perifer sembilan kali lebih tinggi pada mereka yang menderita DM > 5 tahun (Utami & Annisa, 2021).

Rui Ling Wu *et al.* (2024), Manal Mohammed Hashem *et al.* (2021), Li Gao *et al.* (2024), Wei-Jing Zhao *et al.* (2021), Barbara H. Braffet (2020), Yanhui Lu *et al.* (2020), Erdaliza *et al.* (2024), dan Chenxi Li *et al.* (2023) merupakan delapan dari lima belas artikel lain yang dikumpulkan dan penelitian tersebut menemukan bahwa durasi DM berkontribusi terhadap kejadian DPN. Semakin lama seorang pasien menderita Diabetes Melitus, semakin banyak glukosa yang terakumulasi dalam darahnya dan terperangkap dalam jaringan saraf, sehingga mengganggu homeostasis biokimia. Sel kemudian akan mengalami metabolisme, membentuk

advanced glycation end-products (AGEs) intraseluler atau substrat yang tidak dapat terurai. Hiperglikemia yang berkepanjangan dapat menyebabkan keadaan hiperglikemik, terutama pada jaringan otak, karena peningkatan aktivitas metabolisme jalur poliol, pembentukan produk akhir glikosilasi lanjut (AGE-s), pembentukan radikal bebas, dan aktivasi protein kinase C (PKC). Kerusakan struktur dan fungsi jaringan saraf tepi akan diakibatkan oleh penumpukan AGE yang mengubah struktur struktural dan fisiologisnya. Kelanjutan jangka panjang dari proses ini akan menyebabkan berkurangnya vasodilatasi, yang akan menurunkan aliran darah ke neuron dan mengakibatkan DPN, yang ditandai dengan penurunan myoinkitol sel (Yamagishi, 2017).

Diabetes Melitus Tipe 2 dan gangguan kronis lainnya, termasuk sindrom metabolik, lebih rentan terjadi pada orang dewasa yang lebih tua. Resistensi insulin pada orang yang lebih tua adalah hasil dari peradangan kronis yang disebabkan oleh penuaan. Selain itu, metabolisme lipid yang tidak efisien akibat penuaan menyebabkan lemak tubuh meningkat, yang pada gilirannya menyebabkan resistensi insulin. Akibatnya, Diabetes Melitus Tipe 2 lebih rentan terjadi pada orang yang lebih tua. Oleh karena itu, sebuah penelitian oleh Tuan Dinh Le *et al.* (2022) dengan 473 partisipan menemukan adanya korelasi antara terjadinya DPN pada pasien DM dan faktor risiko penuaan atau usia. Individu yang berusia ≥ 60 tahun lebih berpotensi mengembangkan DPN dibandingkan mereka yang berusia < 60 tahun (Le *et al.*, 2022). Wei-Jing Zhao *et al.* (2021), Utami *et al.* (2021), Barbara H. Braffet *et al.* (2020), Ani Astuti *et al.* (2023), dan Chenxi Li *et al.* (2023) merupakan lima dari lima belas publikasi atau artikel terpilih yang menyatakan bahwa pertambahan usia pada pasien DM berkaitan dengan komplikasi berupa DPN. Komplikasi termasuk penyakit makro dan mikrovaskuler lebih sering terjadi pada pasien DM tipe 2 yang lebih tua dibandingkan dengan pasien yang lebih muda. Usia merupakan faktor risiko untuk DPN itu sendiri dan terkait dengan kemunduran neurologis pada saraf mayor dan minor.

Kontrol HbA1c yang buruk ($\geq 6,5\%$) meningkatkan risiko DPN pada analisis regresi logistik univariat dan multivariat, menurut penelitian tentang HbA1c oleh Tuan Dinh Le *et al.* (2022). Hiperglikemia yang persisten menurunkan nutrisi neuropati perifer dengan meningkatkan faktor inflamasi yang menyebabkan cedera saraf perifer, termasuk transforming growth factor β , tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, monocyte chemoattractant protein-1, protein C-reaktif, dan infiltrasi sitokin ke dalam jaringan pembuluh darah (Le *et al.*, 2022). Temuan serupa ditemukan pada penelitian Hui Zhang *et al.* (2023), yang menemukan korelasi substansial antara terjadinya DPN pada pasien DM dengan faktor risiko peningkatan kadar HbA1c (Zhang *et al.*, 2023). Empat dari lima belas artikel lainnya yang terkumpul yaitu Wei-Jing Zhao, dkk (2021); Yang Chen, dkk (2024); Barbara H. Braffet, dkk (2020); Yanhui Lu, dkk (2020) menyatakan bahwa peningkatan kadar HbA1c pada pasien DM memiliki hubungan terkait komplikasi berupa DPN.

Ketika hipertensi muncul, sistem saraf simpatis lebih aktif, yang mencegah vasodilatasi otot rangka. Hal ini menyebabkan resistensi insulin dan Diabetes Melitus Tipe 2. Hal ini menyebabkan penurunan penyerapan glukosa otot dan perkembangan Diabetes Melitus Tipe 2. Menurut penelitian Sijia Fei *et al.* (2024), terjadinya DPN berkorelasi dengan faktor risiko riwayat hipertensi (Fei *et al.*, 2024). Menurut penelitian Barbara H. Braffet, *et al.* (2020), hubungan ini melibatkan serangkaian mekanisme yang rumit yang menghubungkan suplai pembuluh darah neuron yang rusak dengan fungsi saraf dan pembangkitan energi (Braffett, 2020). Empat dari lima belas artikel lainnya yang terkumpul yaitu Utami, dkk (2021); Ani Astuti, dkk (2023); Yanhui Lu, dkk (2020); Erdaliza, dkk (2024) menyatakan bahwa adanya riwayat hipertensi pada pasien DM memiliki hubungan terkait komplikasi berupa DPN.

Menurut sebuah studi tentang defisiensi vitamin D oleh Wei-Jing Zhao *et al.* (2021), pasien DM dengan masalah DPN memiliki kadar 25 (OH) D yang lebih rendah daripada pasien DM tanpa masalah. Vitamin D merupakan faktor protektif independen untuk DPN, menurut

penelitian ini. Kekurangan vitamin D dapat digunakan sebagai prediktor DPN dan vitamin D memainkan peran penting dalam perkembangannya (Zhao *et al.*, 2021). Pada sel RSC96 tikus, Zhou *et al.* (2015) menemukan bahwa 1,25 (OH) 2D3 menginduksi pelepasan faktor pertumbuhan saraf (NGF). Namun, di antara mereka yang kekurangan vitamin D, prevalensi DPN meningkat menjadi 46,63%. Secara keseluruhan, hasil ini menyiratkan bahwa, bahkan dalam kasus di mana kadar vitamin D tidak mencukupi, risiko DPN tidak meningkat ketika kadar 25(OH)D melebihi 10 ng/mL. Pada pasien dengan defisiensi vitamin D, vitamin D memiliki dampak yang lebih besar terhadap DPN (Zhao *et al.*, 2021). Sijia Fei *et al.* (2024) juga melakukan penelitian dengan hasil yang serupa, menunjukkan korelasi antara kejadian DPN dan insufisiensi 25(OH)D.

Kekurangan vitamin D dapat berdampak pada metabolisme glukosa tubuh dengan mengurangi fungsi neurotropik, yang dapat menyebabkan disfungsi neurologis, melemahkan efek antiinflamasi, yang dapat menyebabkan disfungsi endotel pembuluh darah, dan mengganggu fungsi sel β pankreas, yang dapat mempercepat timbulnya dan perkembangan DPN (Fei *et al.*, 2024). Efek fisiologis yang signifikan dari vitamin D termasuk menonaktifkan sitokin yang terkait dengan resistensi insulin dan mempengaruhi metabolisme asam lemak dan sensitivitas insulin darah perifer. Secara khusus, reseptor vitamin D ditemukan pada sel β pankreas, di mana reseptor ini sangat meningkatkan masuknya Ca^{2+} transmembran ke dalam kompartemen intraseluler, sehingga memfasilitasi sekresi insulin. Dengan mengubah fluks kalsium dalam sel β , defisiensi vitamin D dapat mengganggu pelepasan insulin secara teratur. Selain itu, sebagai neurosteroid, vitamin D sangat penting untuk mencegah dan mengobati sejumlah kondisi neurologis (Fei *et al.*, 2024).

Kaskade perkembangan plak aterosklerotik dalam pembuluh darah mikro lebih mungkin terjadi pada pasien Diabetes Melitus yang memiliki profil lipid yang menyimpang. Komponen-komponen lipid darah yang membentuk profil lipid adalah kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Jika terjadi cedera pembuluh darah, komponen LDL dapat masuk ke dalam subendotel melalui saluran pembuluh darah, mengoksidasi lipid dan membentuk sel busa. Jika plak ini pecah dan kemudian berembolisasi ke arah distal, maka dapat menghambat aliran darah. Iskemia dan pada akhirnya infark jaringan disebabkan oleh kelainan aliran darah (Khawaja *et al.*, 2018). Penelitian oleh Chenxi Li *et al.* (2023) dan Yang Chen *et al.* (2024) menunjukkan adanya korelasi antara faktor risiko LDL dan timbulnya DPN pada pasien DM (Chen *et al.*, 2024; Wang *et al.*, 2022).

Terjadinya DPN pada pasien DM yang disebabkan oleh perkembangan stres oksidatif berkorelasi dengan kadar asam urat serum (SUA). Menurut penelitian Hui Zhang *et al.* (2023), Tuan Dinh Le *et al.* (2022), dan Chenxi Li *et al.* (2023), terdapat korelasi substansial antara terjadinya DPN dan variabel risiko asam urat serum. Kadar SUA menurun pada pasien DM yang mengalami DPN. Kecepatan konduksi saraf dibandingkan untuk memverifikasi keberadaan DPN. Pasien tanpa DPN memiliki kecepatan serat konduksi motorik yang lebih cepat pada saraf ulnaris, radial, median, tibialis, dan saraf peroneal umum serta kecepatan serat konduksi sensorik yang lebih cepat pada saraf ulnaris, radial, median, dan saraf sural dibandingkan pasien dengan DPN (Zhang *et al.*, 2023). Kecepatan konduksi serabut motorik saraf tibialis, serabut sensorik saraf median, dan serabut sensorik saraf sural berkorelasi positif dengan tingkat SUA.

Menurut sebuah penelitian oleh Ani Astuti *et al.* (2023), terdapat korelasi yang signifikan secara statistik antara BMI dan DPN, yang berarti bahwa responden dengan BMI $>25 \text{ kg/m}^2$ lebih mungkin terkena DPN dibandingkan dengan responden yang memiliki BMI $\leq 25 \text{ kg/m}^2$. Selain itu, obesitas juga dikaitkan dengan peningkatan kejadian DPN (Astuti *et al.*, 2020). Yanhui Lu dan rekannya (2020) menunjukkan bahwa obesitas sentral atau perut, yang diukur dengan indeks massa tubuh (BMI), meningkatkan risiko DPN (Lu, 2020). Penyimpanan lemak yang berlebihan adalah hasil dari obesitas. Dalam sel adiposa, lemak menghasilkan molekul

kimia yang disebut triasilgliserol, yang pada gilirannya menghasilkan asam lemak. Darah dapat membawa asam lemak bebas, yang dapat menyebabkan lipotoksisitas atau kerusakan oksidatif. Asam lemak bebas juga menurunkan jumlah glukosa yang digunakan oleh otot yang dirangsang insulin, yang menyebabkan hiperglikemia. Timbulnya masalah dipercepat oleh periode yang diperpanjang ini (Astuti *et al.*, 2020).

Dalam sebuah penelitian oleh Tuan Dinh Le *et al.* (2022), prevalensi DPN secara statistik jauh lebih besar pada individu yang merokok, yaitu 34,6%. Masalah makro dan mikrovaskuler Diabetes Melitus Tipe 2 diperburuk oleh penggunaan tembakau, yang dalam hal ini mengacu pada merokok. Telah dibuktikan bahwa GLP-1 mengobati gangguan penggunaan tembakau secara bersamaan pada perokok dengan DM. Konsumsi alkohol dan keterampilan pengaturan diri berkurang oleh GLP-1 atau analognya, yang mengurangi efek alkohol pada jalur dopamin mesolimbik. Dengan demikian, hanya pria dengan DPN yang menunjukkan penurunan kadar GLP-1 yang signifikan (Le *et al.*, 2022). Sebuah studi oleh Sijia Fei *et al.* (2024) juga mengidentifikasi korelasi yang kuat antara merokok dan terjadinya DPN (Fei *et al.*, 2024).

KESIMPULAN

Prevalensi kejadian Neuropati Perifer pada pasien DM berkisar antara 8% hingga 80%. Berdasarkan kajian *Systematic Literature Review*, dapat diidentifikasi berbagai determinan yang berperan dalam peningkatan angka kejadian *Diabetic Peripheral Neuropathy* (DPN). Adapun faktor risiko yang paling berperan berkaitan dengan kejadian DPN, yaitu durasi mengidap DM, Kadar HbA1c, usia, dan riwayat hipertensi. Selain itu, ada pula faktor risiko yang perlu dipertimbangkan dan berhubungan dengan kejadian DPN, yakni kadar gula darah puasa, lingkaran pinggang, lemak visceral, durasi konsumsi obat metformin, dosis konsumsi obat metformin, kadar kobalamin dalam plasma, kadar C-peptida puasa, albuminuria, defisiensi vitamin D, kadar LDL, kadar FT3, kadar eGFR, kadar serum Natrium, kadar kolesterol, konsumsi obat β blocker, *Body Mass Index* (BMI), tingkat kepatuhan kontrol, derajat Pendidikan, kebiasaan merokok, jenis kelamin, aktivitas fisik, penggunaan insulin, gejala depresi, dan riwayat penyakit kardiovaskular. Berdasarkan hal tersebut, maka diperlukan kontribusi atau peran masyarakat terutama keluarga untuk membantu pemerintah baik pusat maupun daerah dalam mencegah kejadian DPN dan memperbaiki kualitas hidup pasien DM dengan DPN melalui adanya edukasi dan upaya preventif berupa pendekatan dengan bimbingan terkait kepedulian pada pasien Diabetes Melitus dan komplikasinya.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterimakasih kepada semua pihak yang telah membantu dan mendorong kami dalam penulisan artikel ini. Artikel ini diharapkan dapat membantu menurunkan angka komplikasi Neuropati Perifer pada pasien DM dan meningkatkan kualitas hidup mereka yang menderita Neuropati Perifer Diabetik.

DAFTAR PUSTAKA

- Amutha, A., Ranjit, U., Anjana, R. M., Shanthi R., C. S., Rajalakshmi, R., Venkatesan, U., Muthukumar, S., Philips, R., Kayalvizhi, S., Gupta, P. K., Sastry, N. G., & Mohan, V. (2021). *Clinical profile and incidence of microvascular complications of childhood and adolescent onset type 1 and type 2 diabetes seen at a tertiary diabetes center in India. Pediatric Diabetes*, 22(1), 67–74. <https://doi.org/10.1111/pedi.13033>
- An, J., Nichols, G. A., Qian, L., Munis, M. A., Harrison, T. N., Li, Z., Wei, R., Weiss, T., Rajpathak, S., & Reynolds, K. (2021). *Prevalence and incidence of microvascular and*

- macrovascular complications over 15 years among patients with incident type 2 diabetes. BMJ Open Diabetes Research and Care*, 9(1), 1–10. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001847>
- Astuti, A., Merdekawati, D., & Aminah, S. (2020). Faktor resiko kaki diabetik pada diabetes mellitus tipe 2. *Riset Informasi Kesehatan*, 9(1), 72. <https://doi.org/10.30644/rik.v9i1.391>
- Braffett, B. H. (2020). *Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. Diabetes*, 69(5), 1000–1010. <https://doi.org/10.2337/db19-1046>
- CDC. (2024). *Type 2 Diabetes*. CDC.
- Chen, Y., Sun, L., Chen, M., Zhang, H., Song, B., Wang, H., Jiang, A., Zhang, L., Li, S., Wang, J., Wang, W., & Zhang, H. (2024). *Lower Free Triiodothyronine is a Risk Factor of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. In Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy (Vol. 17, pp. 4407–4415). https://doi.org/10.2147/DMSO.S489204*
- Elafros, M. A., Andersen, H., Bennett, D. L., Savelieff, M. G., Viswanathan, V., Callaghan, B. C., & Feldman, E. L. (2022). *Towards prevention of diabetic peripheral neuropathy: clinical presentation, pathogenesis, and new treatments. The Lancet Neurology*, 21(10), 922–936. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00188-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00188-0)
- Fei, S., Fan, J., Cao, J., Chen, H., Wang, X., & Pan, Q. (2024). *Vitamin D deficiency increases the risk of diabetic peripheral neuropathy in elderly type 2 diabetes mellitus patients by predominantly increasing large-fiber lesions. In Diabetes research and clinical practice (Vol. 209, p. 111585). https://doi.org/10.1016/j.diabres.2024.111585*
- Kementerian Kesehatan. (2022). *Diet bagi Penderita Penyakit Diabetes*.
- Kementerian Kesehatan RI. (2018). *Laporan Riskesdas 2018 Nasional. Badan Penelitian Dan Pengembangan Kesehatana Kementerian RI*.
- Khawaja, N., Abu-Shennar, J., Saleh, M., Dahbour, S. S., Khader, Y. S., & Ajlouni, K. M. (2018). *The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; The case of Jordan. Diabetology and Metabolic Syndrome*, 10(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0309-6>
- Le, T. D. (2022). *Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Cardiovascular Risk Factors and Glucagon-Like Peptide-1 Concentrations Among Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 35–44. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S344532>
- Le, T. D., Nguyen, N. P. T., Tran, H. T. T., Cong, T. L., Nguyen, L. H. T., Nhu, B. Do, Nguyen, S. T., Ngo, M. Van, Dinh, H. T., Nguyen, H. T., Nguyen, K. T., & Le, D. C. (2022). *Diabetic Peripheral Neuropathy Associated with Cardiovascular Risk Factors and Glucagon-Like Peptide-1 Concentrations Among Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, 15, 35–44. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S344532>
- Li, C. (2023). *Prevalence of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and diabetic peripheral neuropathy: A nationwide cross-sectional study in mainland China. Diabetes Research and Clinical Practice*, 198. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2023.110602>
- Lu, Y. (2020). *Prevalence and Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetic Patients From 14 Countries: Estimates of the INTERPRET-DD Study. Frontiers in Public Health*, 8. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.534372>
- Malik, R. A., Andag-Silva, A., Dejthevaporn, C., Hakim, M., Koh, J. S., Pinzon, R., Sukor, N., & Wong, K. S. (2020). *Diagnosing peripheral neuropathy in South-East Asia: A focus on diabetic neuropathy. Journal of Diabetes Investigation*, 11(5), 1097–1103.

<https://doi.org/10.1111/jdi.13269>

- Myron A. Bodman, Dreyer, M. A., & Varacallo., M. (2024). *Diabetic Peripheral Neuropathy*. StatPearls Publishing.
- Rezkiansyah, A. M., Makkiyah, F. A., Thadeus, M. S., & Astuti, M. D. (2023). *Study of Risk Factors Diabetic Peripheral Neuropathy at One Single Center in Indonesia*. *Health Science Journal of Indonesia*, 14(2), 77–84. <https://doi.org/10.22435/hsji.v14i2.6615>
- Sapra, A., & Bhandari, P. (2023). *Diabetes*. StatPearl Publishing.
- Sloan, G., Selvarajah, D., & Tesfaye, S. (2021). *Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy*. *Nature Reviews Endocrinology*, 17(7), 400–420. <https://doi.org/10.1038/s41574-021-00496-z>
- Soelistijo, S. (2021). Pedoman Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 Dewasa di Indonesia 2021. In *PB. PERKENI*.
- Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 183, 109119. <https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2021.109119>
- Sun, J., Wang, Y., Zhang, X., Zhu, S., & He, H. (2020). *Prevalence of peripheral neuropathy in patients with diabetes: A systematic review and meta-analysis*. *Primary Care Diabetes*, 14(5), 435–444. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.12.005>
- Suri, M. H., Haddani, H., & Sinulingga, S. (2018). Hubungan Karakteristik, Hiperglikemi, dan Kerusakan Saraf Pasien Neuropati Diabetik di RSMH Palembang. *Biomedical Journal of Indonesia: Jurnal Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya*, 4(1), 40–45. <https://doi.org/10.32539/bji.v5i1.7957>
- Utami, I. T., & Annisa, F. (2021a). *Analysis Of Factors Affecting Feet Sensitivity Disorders In Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. In *Jurnal Ilmiah Ilmu Keperawatan Indonesia*. journals.uima.ac.id.
- Utami, I. T., & Annisa, F. (2021b). *Indonesian Nursing and Scientific Journal*. December 2019, 114–121.
- Wang, L., Guo, S., Wang, W., Xu, B., Chen, W., Jing, Y., Jin, J., Li, C., Zhou, Y., & Zhu, D. (2022). *Neuropathy scale score as an independent risk factor for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes*. In *Diabetes/metabolism research and reviews* (Vol. 38, Issue 7). <https://doi.org/10.1002/dmrr.3561>
- WHO. (2024). *Diabetes*.
- Yamagishi, S. ichi. (2017). *Diabetes and advanced glycation end products*. *Diabetes and Aging-Related Complications*, 201–212. https://doi.org/10.1007/978-981-10-4376-5_16
- Zhang, H., Vladmir, C., Zhang, Z., Zhou, W., Xu, J., Zhao, W., Chen, Y., He, M., Zhang, Y., Wang, W., & Zhang, H. (2023). *Serum Uric Acid Levels Are Related to Diabetic Peripheral Neuropathy, Especially for Motor Conduction Velocity of Tibial Nerve in Type 2 Diabetes Mellitus Patients*. In *Journal of diabetes research* (Vol. 2023, p. 3060013). <https://doi.org/10.1155/2023/3060013>
- Zhao, W.-J., Xia, X.-Y., & Yin, J. (2021). *Relationship of serum vitamin D levels with diabetic microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus*. In *Chinese medical journal* (Vol. 134, Issue 7, pp. 814–820). <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001364>