

**HIPERTENSI SEBAGAI FAKTOR RISIKO NYERI NEUROPATI DIABETIK PADA PASIEN
DIABETES MELLITUS TIPE II DI RSUP SANGLAH DENPASAR****Made Dyah Vismita Indramila Duarsa¹, I Komang Arimbawa², Ida Ayu Sri Indrayani²**¹Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran Universitas Udayana²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana/RSUP Sanglah

E-mail: dyahvismitaduarsa@gmail.com

ABSTRAK

Neuropati diabetik (ND) adalah komplikasi mikrovaskular yang paling sering terjadi pada pasien Diabetes Mellitus (DM) tipe 2. ND sebagian besar akan menimbulkan komplikasi lanjutan yaitu nyeri neuropati diabetik (NND) yang secara signifikan menurunkan kualitas hidup pasien DM. Hipertensi disebutkan sebagai salah satu faktor yang signifikan mempercepat terjadinya NND pada pasien DM. Tujuan penelitian ini adalah menentukan faktor risiko sebelum penatalaksanaan sehingga dapat meningkatkan *outcome* pada pasien. Penelitian ini menggunakan metode kasus kontrol dengan teknik pengambilan sampel *consecutive sampling*. Analisis data dilakukan dalam dua tahapan: (1) statistik deskriptif terkait karakteristik dasar subjek penelitian; (2) statistik analitik untuk menghitung *Odds Ratio* (OR) antara kelompok kasus dan kontrol. Dari 56 sampel yang diperiksa didapatkan hasil dari 2 tahapan analisis: (1) Statistik deskriptif terkait dengan hipertensi pada kelompok kasus, kontrol adalah 21 orang (75,00%), 11 orang (39,30%); (2) Statistik analitik antara hipertensi dan kejadian NND OR=4,636 IK 95%, $p = 0,007$ ($p < 0,05$) artinya hipertensi memiliki hubungan bermakna dengan angka kejadian NND. Faktor perancu pada penelitian ini ; obesitas, dislipidemia, dan DM tidak terkontrol menunjukkan hasil p tidak bermakna terhadap kejadian NND ($p > 0,05$). Hipertensi adalah faktor risiko independen terhadap angka kejadian NND.

Kata Kunci : Nyeri Neuropati Diabetik, Diabetes Mellitus, Hipertensi**ABSTRACT**

Diabetic neuropathy is the most frequent micro vascular complication in patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM). Diabetic neuropathy will mostly cause advanced complications, namely diabetic neuropathic pain which will decrease the quality of life. Hypertension is mentioned as one of the factors that significantly trigger's the diabetic neuropathic pain. Determining risk factors before management of the case can improve outcomes in patients. This study used a case control method with consecutive sampling technique. Data analysis was carried out in two stages: (1) descriptive statistics related to the basic characteristics of the research subject; (2) analytic statistics for calculating the Odds Ratio (OR) between hypertension and non-hypertensive of the case - control group. Out of 56 samples which were examined, the results of two-stages analysis are: (1) Descriptive statistics related to hypertension in the case, control group were 21 people (75.00%), 11 people (39.30%); (2) Analytical statistics between hypertension and incidence of diabetic neuropathy pain OR = 0.216 IK 95% (0.069-0.667), $p = 0.007$ ($p < 0.05$) which means that hypertension has a significant relationship with the incidence. Other confounding factors that cannot be excluded in this study; obesity, dyslipidemia, and uncontrolled DM show p results sequentially; 1.00; 0.59; 0.59 which means that it does not show a significant relationship to the incidence of diabetic neuropathy pain. Hypertension is an independent risk factor that is significant in the incidence of NND.

Keywords: Diabetic Neuropathy Pain, Diabetes Mellitus, Hypertension

PENDAHULUAN

Diabetes melitus (DM) adalah kelainan metabolik dengan karakteristik kondisi hiperglikemia menahun. Angka kejadian DM di dunia semakin meningkat.¹ *World Health Organization* (WHO) memperkirakan, prevalensi global DM tipe 2 meningkat dari 171 juta penderita pada tahun 2000 menjadi 336 juta pada tahun 2030. Proporsi penderita DM Indonesia berdasarkan Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2013 mencapai 12 juta, proporsi toleransi glukosa terganggu 52 juta dan proporsi gula darah puasa terganggu mencapai 64 juta di usia ≥ 15 tahun. Komplikasi yang ditimbulkan DM sangat banyak meliputi komplikasi kronik, akut, makrovaskular dan mikrovaskular. Komplikasi mikrovaskular yang paling umum terjadi adalah neuropati diabetik (ND). Hasil penelitian di RS Cipto Mangunkusumo tahun 2011 membuktikan komplikasi DM terbanyak adalah ND sebanyak 54%.² Sebagian besar ND berkembang menjadi nyeri neuropati diabetik (NND). Penelitian Raskin dkk melaporkan angka kejadian ND mencapai sekitar 30 – 60% lalu 10 – 20% mengalami NND.³ Zecuatl dkk melaporkan 35% penderita DM mengalami ND 35% dan 20% diantaranya menderita NND.⁴

Nyeri neuropati diabetik (NND) menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP) merupakan rasa nyeri yang muncul sebagai konsekuensi langsung dari kelainan dalam sistem somatosensorik penderita diabetes. NND memiliki beberapa faktor risiko, salah satunya adalah hipertensi (HT). Fargol Booya dkk menjabarkan frekuensi faktor risiko NND di 110 pasien diabetes, dengan variabel HT menunjukkan angka prevalensi terbesar yaitu 41,8%.⁵ *The New England Journal of Medicine, Vascular risk factors and Diabetic Neuropathy* dengan dasar data setelah *adjustment* untuk glikosilasi nilai hemoglobin dan lama DM hipertensi, variabel HT merupakan faktor risiko dari kejadian neuropati ($p < 0.001$).

Mekanisme HT sebagai faktor risiko terjelaskan melalui beberapa teori; teori vascular, metabolik neutropik dan imunologi, dan salah satu penjelasan mekanismenya adalah kondisi mikrovaskular yang mengalami hialinisasi di lamina basal pembuluh darah sehingga memicu timbulnya trombosis pada arteriol intraneural lalu berkurangnya aliran darah menuju saraf dan menimbulkan hipoksia dan iskemia sehingga muncul neuropati.^{4,6}

Penurunan kualitas hidup penderita DM akibat NND berdampak cukup berat. Penurunan kualitas berdasarkan tingkat keparahan nyeri, depresi, infark miokard, serta DM tidak terkontrol.⁷ Penurunan dalam aspek ekonomi juga terjadi karena kebutuhan biaya untuk kesehatan jadi meningkat. Berdasarkan pemaparan tersebut untuk di Indonesia

khususnya di Bali, peneliti melakukan penelitian ini untuk mengetahui apakah HT adalah faktor risiko signifikan terhadap kejadian NND. Dengan mengetahui hal ini dokter dan para praktisi kesehatan lainnya dapat memberikan penatalaksanaan secara komprehensif terkait HT sejak dini pada penderita DM, sehingga dapat mencegah kejadian NND yang dapat menurunkan kualitas hidup penderita DM.

BAHAN DAN METODE

Penelitian dilakukan di *Diabetic centre* dan poliklinik saraf RSUP Sanglah selama 6 bulan. Rancangan penelitian adalah kasus-kontrol yang bertujuan untuk mengetahui apakah hipertensi adalah faktor risiko dari kejadian NND. Kriteria inklusi pada kelompok kasus dan kontrol adalah penderita DM tipe 2 dalam rentang umur 40-60 tahun, durasi menderita DM kurang dari 5 tahun. Penderita DM tipe 2 untuk kelompok kontrol memiliki skor < 4 dan untuk kelompok kasus memiliki skor ≥ 4 . Pengukuran HT menggunakan klasifikasi JNC VII dengan satu titik potong yaitu nilai *border line* $> 140/90$ mmHg. Kriteria eksklusi kelompok kasus dan kontrol adalah penderita dengan infeksi baik lokal atau sistemik, SLE, keganasan, HIV/AIDS, MH, TBC, penggunaan alkohol, merokok, depresi, pengguna obat-obatan *immunosuppressant*, penderita dengan kemungkinan gangguan neuropati jebakan (CTS/CRS), durasi DM > 5 tahun.

Teknik pengambilan sampel yang digunakan adalah teknik *consecutive sampling*, artinya semua subjek yang datang dan memenuhi kriteria eligibilitas dimasukkan kedalam penelitian sampai jumlah yang dibutuhkan terpenuhi. Besaran sampel dihitung dengan rumus untuk penelitian analitik dengan skala pengukuran komparatif variabel kategorik tidak berpasangan. Jumlah sampel masing-masing kelompok adalah $n_1 = n_2 = 28$. Jadi total sampel pada penelitian ini adalah 56. Dilakukan proses *matching* pada variabel usia, jenis kelamin dan durasi menderita DM.

Analisis data dilakukan dua tahap yaitu statistik deskriptif untuk menentukan karakteristik dasar subjek penelitian dan tahapan statistik analitik untuk menghitung *Odds Ratio* (OR) dengan interval kepercayaan (IK) sebesar 95% dan tingkat kemaknaan dengan $p < 0,05$. Uji hipotesis untuk analisis bivariat dengan variabel bebas dan tergantung berskala nominal kategorikal pada dua kelompok yang tidak berpasangan menggunakan metode *Chi-square*. Analisis multivariat dilakukan untuk mengendalikan variabel perancu.

HASIL

Analisis deskriptif menggambarkan karakteristik dasar subjek penelitian dapat dilihat pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Karakteristik Dasar Subjek Penelitian

Variabel	Kasus N (%)	Kontrol N (%)
Umur (tahun), rerata (standar deviasi)	55,54 ± 5,33	53,96 ± 5,93
Alamat		
Denpasar	16 (57,10)	19 (67,90)
Badung	4 (14,30)	3 (10,70)
Gianyar	2 (7,10)	2 (7,10)
Jembrana	1 (3,60)	0 (0,00)
Tabanan	1 (3,60)	0 (0,00)
Karangasem	2 (7,10)	0 (0,00)
Klungkung	1 (3,60)	1 (3,60)
Bangli	1 (3,60)	2 (7,10)
Buleleng	0 (0,00)	1 (3,60)
Jenis kelamin		
Laki-laki	19 (67,90)	19 (67,90)
Perempuan	9 (32,10)	9 (32,10)
Tingkat pendidikan		
Tidak Sekolah	1 (3,60)	0 (0,00)
SD	7 (25,00)	5 (17,90)
SMP	1 (3,60)	3 (10,70)
SMA	16 (57,10)	10 (35,70)
Diploma/S1	3 (10,70)	10 (35,70)
Pekerjaan		
Pegawai negeri	3 (10,70)	4 (14,30)
Pegawai swasta	4 (14,30)	3 (10,70)
Wiraswasta	4 (14,30)	8 (28,60)
Petani/buruh	1 (3,60)	0 (0,00)
Lain-lain	16 (57,10)	13 (46,40)
Hipertensi		
Ya	21 (75,00)	11 (39,30)
Tidak	7 (25,00)	17 (60,70)
Obesitas		
Ya	16 (57,10)	16 (57,10)
Tidak	12 (42,90)	12 (42,90)
Dislipidemia		
Ya	15 (53,60)	13 (46,40)
Tidak	13 (46,40)	15 (53,60)
DM tidak terkontrol		
Ya	16 (57,10)	14 (50,00)
Tidak	12 (42,90)	14 (50,00)

Pada **Tabel 1.** dapat dilihat rerata usia pada kelompok kasus 55,54 dengan standar deviasi 5,33 dan kontrol 53,96 dengan standar deviasi 5,93. Umur terendah dan tertinggi pada kelompok kasus adalah 42 dan 60 tahun, kelompok kontrol 40 dan 60 tahun. Daerah tempat tinggal terbanyak pada kelompok kasus dan kontrol adalah Kota Denpasar. Jenis kelamin *dimatchingkan* untuk jumlah laki-laki dan perempuan masing-masing kelompok adalah sama. Berdasarkan tingkat pendidikan pada kelompok kasus

adalah SMA (57,10%) sedangkan pada kelompok kontrol ada dua kategori terbanyak yaitu SMA dan diploma/S1 (35,70%). Pekerjaan terbanyak pada kedua kelompok adalah lain-lain. Karakteristik dasar terkait dengan faktor perancu, menunjukkan jumlah Jumlah subjek dengan obesitas pada kelompok kasus dan kontrol adalah sama yaitu sebanyak 16 orang (57,10%). Dislipidemia pada kelompok kasus sebanyak 15 (53,60%) dan kontrol 13 orang (46,40%). Subjek dengan DM tidak terkontrol pada

kelompok kasus 16 orang (57,10%) dan pada kelompok kontrol 14 orang (50,00%). Subjek dengan HT pada kelompok kasus sebanyak 21 orang (75,00%) dan pada kelompok kontrol 11 orang (39,30%).

Analisis bivariat untuk melihat hubungan hipertensi sebagai variabel bebas terhadap NND sebagai variabel tergantung. Hasil dapat dilihat pada **Tabel 2**.

Tabel 2. Analisis Bivariat Hipertensi dengan NND pada Penderita DM tipe 2

		NND +	NND -	OR	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	(IK 95%)	
Hipertensi	Ya	21 (75,00)	11 (39,30)	4,636 (1,478- 14,543)	0,007*
	Tidak	7 (25,00)	17 (60,70)		

Hasil analisis pada **Tabel 2**. Didapatkan hasil semua pasien yang menderita NND, 75,00% memiliki hipertensi. Sedangkan semua pasien yang tidak NND hanya 39,30% memiliki hipertensi. Analisis *Chi-Square* mendapatkan hasil *p-value* = 0,007 (*p* < 0,05) artinya hipertensi memiliki hubungan bermakna terhadap kejadian NND pada penderita DM tipe 2 secara statistik. Parameter kekuatan hubungan digambarkan melalui OR sebesar 4,636 dengan IK 95%, artinya pasien dengan hipertensi memiliki risiko lebih tinggi sebesar 4,636 kali untuk mengalami NND dibandingkan pasien tanpa hipertensi. Nilai OR dapat diinterpretasikan dalam bentuk probabilitas pasien dengan hipertensi untuk menderita NND adalah 82%.

Analisis statistik berikutnya adalah analisis multivariat dengan uji hipotesis *Chi-Square*. Mencari nilai *Odds Ratio* (OR) dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Kemungkinan penelitian ini ditetapkan pada nilai probabilitas *p* < 0,05. Hasil dapat dilihat pada **Tabel 3**.

Tabel 3. Analisis Multivariat Faktor-Faktor Lain dengan NND pada Penderita DM tipe 2

		NND +	NND -	OR	<i>p</i>
		n (%)	n (%)	(IK 95%)	
Obesitas	Ya	16 (57,10)	16 (57,10)	1,00	1,00
	Tidak	12 (42,90)	12 (42,90)	(0,35-2,88)	
Dislipidemia	Ya	15 (53,60)	13 (46,40)	0,75	0,59
	Tidak	13 (46,40)	15 (53,60)	(0,26-2,15)	
DM tidak terkontrol	Ya	16 (57,10)	14 (50,00)	0,75	0,59
	Tidak	12 (42,90)	14 (50,00)	(0,26-2,15)	

Hasil analisis pada faktor-faktor perancu perancu terhadap angka kejadian NND; obesitas, dislipidemia dan DM tidak terkontrol (HbA1c > 7) tidak menunjukkan adanya hubungan bermakna (*p* > 0,05).

PEMBAHASAN

Kriteria rentang umur subjek penelitian dipilih berdasarkan pertimbangan dari penelitian – penelitian sebelumnya. Rentang umur inklusi adalah 40-60 tahun, karena penderita DM tipe 2 sebagian besar berusia diatas umur 40 tahun, dan ketika usia lebih dari 65 tahun sangat berisiko terjadi rancu karena penderita memiliki kemungkinan yang sangat tinggi memiliki penyakit lain.⁸

Hasil analisis statistik penelitian menunjukkan terdapat kemaknaan yang signifikan hubungan antara hipertensi dengan angka kejadian NND. Hasil penelitian ini sesuai pada beberapa penelitian lain yang juga menyebutkan bahwa hipertensi adalah faktor risiko *independent* terhadap kejadian NND. Kondisi hipertensi dan DM tipe 2 merupakan dua kondisi yang saling berkaitan dan memicu kemunculan satu sama lainnya.¹⁰ Hubungan antara DM dan hipertensi terjelaskan dengan timbulnya kondisi kerusakan mikrovaskular, resistensi insulin/ hiperinsulinemia, gangguan metabolik dan peningkatan aktivitas saraf simpatis.⁶ Hipertensi berkaitan dengan kejadian NND terjelaskan melalui kondisi mikrovaskular yang mengalami hialinisasi lamina basal pembuluh darah yang memicu munculnya trombosis pada arteriol intraneural, aliran darah ke saraf berkurang lalu timbul kondisi hipoksia dan iskemia jaringan saraf, hipersensitisasi neuron perifer lalu neuropati-NND. Mekanisme trauma langsung karena meningkatnya pelepasan faktor-faktor proinflamasi, menurunkan PKC dan neurotrophin yang juga memicu timbulnya NND.⁴

Faktor perancu terhadap kejadian NND pada penelitian ini yaitu jenis kelamin, obesitas, dislipidemia dan DM tidak terkontrol. Berdasarkan uji analisis penelitian ini semua faktor perancu di atas tidak menunjukkan angka signifikansi terhadap prevalensi NND. Kategori jenis kelamin berdasarkan data ditemukan subjek pada kelompok kasus dan kontrol dengan angka yang sama. Laki-laki 19 orang (67,90%) dan perempuan sebanyak 9 orang (32,10%) pada masing-masing kelompok. Hasil ini mendukung penelitian Fabian tahun 2007 dengan hasil tidak terdapat perbedaan bermakna prevalensi NND pada laki-laki dan perempuan. Obesitas adalah faktor perancu terhadap NND pada pasien DM tipe 2, tetapi tidak dapat dieksklusikan karena angka kejadian obesitas pada pasien DM tipe 2 sangat tinggi. Pada analisis, hubungan obesitas dengan kejadian NND

adalah $OR=1,00$; $IK95\%=0,35-2,88$; $p=1,00$. Hasil ini menunjukkan hasil yang sama dengan penelitian yang dilakukan oleh Rani dkk. 2010 dan pada juga pada studi prevalensi di India yang menyebutkan tidak adanya kemaknaan signifikan angka kejadian obesitas dan NND. Hasil ditemukan berbeda pada penelitian tahun 2011 oleh Yagishashi yang mendapatkan $p < 0,01$ antara obesitas dengan NND.⁶ Perbedaan ini terjadi karena jumlah subjek penelitian dengan obesitas antara kelompok kasus dan kontrol tidak jauh berbeda. Dislipidemia berhubungan dengan kerusakan saraf pada pasien DM, sudah dijelaskan pada beberapa penelitian terkait mekanismenya, yaitu asam lemak bebas menyebabkan kerusakan langsung secara *in vitro* terhadap sel *Schwann* dan menimbulkan inflamasi sistemik karena pelepasan mediator pro inflamasi sel adiposit ataupun makrofag. Kolesterol yang teroksidasi menjadi oksiterol juga menyebabkan apoptosis sel saraf. Data penelitian ini menunjukkan hasil yang berbeda yaitu uji analisis tidak menunjukkan adanya kemaknaan yang signifikan dengan hasil $OR=0,75$; $IK95\%=0,26-2,15$; $p=0,59$. Hasil ini sesuai dengan penelitian Subbalakshmi dkk., tahun 2013 yang juga menyebutkan tidak adanya hubungan antara abnormalitas kadar lemak terhadap kejadian NND. Dislipidemia sebagai faktor risiko NND masih menjadi kontroversi, dislipidemia memang disebutkan memiliki hubungan terhadap kejadian neuropati otonom tapi tidak pada NND, hasil ini didapat pada studi Steno 2 pada pasien DM tipe 2 yang diterapi intensif dengan statin.¹⁰ DM tidak terkontrol juga faktor risiko terhadap NND.¹¹ Tetapi pada penelitian ini mendapatkan hasil tidak bermakna terkait kejadian NND dengan nilai $OR=0,75$; $IK95\%=0,26-2,15$; $p=0,59$. Hal ini mungkin disebabkan karena penilaian pada HbA1c pada penelitian ini hanya satu titik waktu sehingga tidak bisa mengetahui kondisi hiperglikemia sebelumnya. Secara teknis pengecekan HbA1c di lokasi penelitian dilakukan setiap 3 bulan sekali, jadi tidak bisa memberikan hasil yang terlalu akurat. Jumlah penderita DM tipe 2 yang tidak terkontrol ($HbA1C > 7$) antara kelompok kasus dan kontrol juga tidak jauh berbeda. Kondisi ini terjadi karena penelitian dilakukan di RSUP Sanglah Denpasar, yang merupakan rumah sakit rujukan sehingga angka kasus penderita DM tipe 2 lebih banyak datang dengan kondisi HbA1C tinggi.

Faktor yang menjadi risiko terhadap kejadian NND telah dianalisis dan menunjukkan tingkat kemaknaanyang berbeda-beda. Berdasarkan analisis statistik pada penelitian ini didapatkan bahwa faktor risiko yang bersifat independen dan bermakna terhadap kejadian NND pada penderita

DM tipe 2 adalah hipertensi. Hipertensi mempengaruhi seperti sudah dijelaskan sebelumnya. Kekuatan dari penelitian ini adalah pengukuran dilakukan dengan alat ukur DN4 untuk NND, dimana DN4 sudah tervalidasi untuk sensitivitas 83% dan spesifitas 90% berdasarkan penelitian kohort sebelumnya.¹² Kekuatan berikutnya adalah sudah dilakukan *matching* pada kategori usia, jenis kelamin dan lama penderita DM pada kedua kelompok sehingga dapat mengurangi kemungkinan bias pada penelitian. Kelemahan penelitian ini adalah tidak dapat menentukan secara definitif nilai tekanan darah minimal yang mulai memberikan pengaruh dan nilai tekanan darah tersering yang menimbulkan NND. Karena variabel hipertensi hanya dibagi menjadi 2 kategori yaitu iya dan tidak.

SIMPULAN

Penelitian ini menyimpulkan bahwa hipertensi adalah faktor risiko independen terhadap angka kejadian NND pada penderita DM tipe 2. Faktor perancu lain; obesitas, dislipidemia dan DM tidak terkontrol tidak memiliki tingkat kemaknaan yang signifikan terhadap kejadian NND.

SARAN

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi dasar penelitian lebih lanjut dan memberikan manfaat praktis bagi pasien DM tipe II dengan hipertensi. Penatalaksanaan dapat dilakukan lebih komprehensif sejak dini guna mencegah kejadian NND, sehingga dapat meningkatkan kualitas hidup pasien DM tipe 2. Penelitian berikutnya disarankan dengan menggunakan rancangan kohort dan juga dengan pembagian klasifikasi berdasarkan *stage* dari JNC VII. Sehingga mampu mengetahui angka tekanan darah yang mulai memberikan pengaruh terhadap kejadian NND.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terimakasih untuk Fakultas Kedokteran Universitas Udayana juga RSUP Sanglah Denpasar atas kesempatan dan fasilitas untuk menyelesaikan penelitian ini sampai dengan selesai.

DAFTAR PUSTAKA

1. American Diabetes Association. *National Diabetes Statistics Report*. 2014; 1-3.
2. Trihono. Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas). Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2013; 1-268.

3. Raskin, J., Yili, L., Pritchett., Wang, F., Deborah, N., Amy, L dkk. A Double Blind, Randomized Multicenter Trial Comparing Duloxetine With Placebo In The Management Of Diabetic Peripheral Neuropathic Pain. Lily Research Laboratories. *American Academy Of Pain Medicine*. 2005: 346-356.
4. Zychowska.M, Rojewska.E, Pizewiocka.B, Mika.J. Mechanisms and pharmacology of diabetic neuropathy-experimental and clinical studies. Institute of Pharmacology. Department of pain pharmacology. Polish academy of sciences. Poland. 2013;1-10.
5. Fargol Booya, Fatemeh Bandarian, Bagher Larijani, Mohammad Pajouhi, Mahdi Nooraei and Jamshid Lotf. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC Neurology* 2005;5:24.
6. Yagihashi, S., Mizukami, H., Sugimoto, K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go?. *Journal of Diabetes Investigation*; 2011; 2(1): 1-13.
7. International Association for the Study of Pain. Epidemiology of Neuropathic Pain: How Common Is Neuropathic Pain, and What Its Impact?. *European Pain Federation*. 2014; 1-2.
8. Cherney, K. Age Onset For Type 2 Diabetes: Know Your Risk. *Healthline*. 2014; 1-5.
9. Kiani, J., Moghimbeigi, A., Azizkhani, H., Kosarifard, S. The Prevalence and Associated Risk Factors of Peripheral Diabetic Neuropathy in Hamedan, Iran. *Iranian Medicine*. 2013 (16); 17-19.
10. Hussain, A., Hydrie, M.Z.I., Claussen, B., Asghar,S. Type 2 Diabetes and obesity.A review *Journal of Diabetology*. 2010. Tersedia pada: <http://www.journalofdiabetology.org/>
11. Perkumpulan Endokrinologi Indonesia. Konsensus Pengendalian dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia, PB. PERKENI. Jakarta. 2015
12. Bennet, M.I., Attal, N., Backonja, M.M., Baron, R., Bouhassira, J., dkk. Using Screening Tools to Identify Neuropathic Pain. *Journal Pain*. 2007 (127); 199-203.