

## ARTIKEL PENELITIAN

**Scoping Review: Hubungan Kontrol Glikemik (HbA1C), Durasi Penyakit, dan Profil Lipid pada Pasien Diabetes Melitus Tipe II dengan Kejadian Neuropati Diabetik****Salma Kautsar Rachman, Tryando Bhatara, Eka Hendryanny**<sup>1</sup>Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,<sup>2</sup>Bagian Biologi Medik, Kedokteran, Universitas Islam Bandung,<sup>3</sup>Bagian Fisiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung**Abstrak**

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik kronik yang menjadi salah satu penyakit dengan prevalensi dan insidensi tinggi setiap tahun di seluruh dunia, termasuk di Indonesia. Penyakit ini menjadi masalah yang lebih serius ketika terjadi komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati, salah satunya neuropati diabetik. Neuropati diabetik dapat terjadi karena berbagai faktor, antara lain kontrol glikemik yang buruk, durasi penyakit, dan kadar profil lipid yang abnormal. Penelitian bertujuan mengetahui hubungan kontrol HbA1c, durasi menderita diabetes, dan profil lipid dengan kejadian neuropati diabetik. Pencarian sistematis *scoping review* menggunakan 12 artikel penelitian yang diperoleh dari beberapa *database* jurnal, yaitu *PubMed* dan *Science Direct* yang dilakukan pada bulan Oktober–Desember 2020. Hasil yang didapatkan adalah dari enam artikel penelitian yang melaporkan hubungan antara HbA1c dan kejadian neuropati diabetik. Didapatkan lima artikel penelitian yang melaporkan hubungan antara durasi menderita diabetes dan kejadian neuropati diabetik. Didapatkan empat artikel penelitian yang melaporkan hubungan antara profil lipid dan kejadian neuropati diabetik. Simpulan dari 12 artikel penelitian tersebut adalah terdapat hubungan kontrol glikemik, durasi menderita diabetes, dan profil lipid dengan kejadian neuropati diabetik.

**Kata kunci:** Diabetes melitus tipe II, durasi menderita diabetes, HbA1C, neuropati diabetik, profil lipid**Scoping Review: Relationship of Glycemic Control (HbA1C), Disease Duration, and Lipid Profile in Type II Diabetes Mellitus Patients with Diabetic Neuropathy****Abstract**

Diabetes is a chronic metabolic disorder that is a disease with a high prevalence and incidence every year throughout the world, including in Indonesia. This disease becomes a more serious problem when there are complications, one of which is diabetic neuropathy. Diabetic neuropathy can occur due to various factors, including poor glycemic control, duration of diabetes, and abnormal levels of lipid profiles. This study aims to determine the relationship between HbA1c control, duration of diabetes, and lipid profile with the incidence of diabetic neuropathy. The scoping review systematic search used 12 research articles obtained from several journal databases, such as PubMed and Science Direct lasts from October–November 2020. The results of the articles are there were six articles that reported an association between glycemic control and the incidence of diabetic neuropathy. There were five articles that reported an association between the duration of suffering from diabetes and the incidence of diabetic neuropathy. There were four articles that reported an association between lipid profiles and the incidence of diabetic neuropathy. The conclusions of the 12 articles are there is an association of glycemic control, duration of diabetes, and lipid profile with the incidence of diabetic neuropathy.

**Keywords:** Diabetic neuropathy, duration of diabetes, HbA1c, lipid profile, type II diabetes mellitus

Received: 21 January 2021; Revised: 19 May 2021; Accepted: 24 May 2021; Published: 31 July 2021

**Koresponden:** Salma Kautsar Rachman. Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung. Jl. Tamansari No. 22, Kota Bandung 40116, Jawa Barat, Indonesia. *E-mail:* salmaskr253@gmail.com

## Pendahuluan

Diabetes melitus merupakan penyakit gangguan metabolik kronik yang ditandai dengan hiperglikemia akibat gangguan sensitivitas insulin dan insufisiensi produksi insulin oleh pankreas.<sup>1</sup> Penyakit ini merupakan salah satu penyakit dengan prevalensi dan insidensi yang tinggi setiap tahun di seluruh dunia. Data di Amerika menunjukkan kenaikan hingga 5 kali lipat dalam kurun waktu 30 tahun, yaitu 5,5 juta orang di tahun 1980-an menjadi 23,4 juta orang dewasa terdiagnosis diabetes pada tahun 2015. Pada tahun 2017, prevalensi diabetes pada orang dewasa di dunia sekitar 8,8% atau 425 juta orang dan diperkirakan angka tersebut akan mengalami peningkatan menjadi 10,1% atau 629 juta penduduk di dunia pada tahun 2045.<sup>2</sup> Sementara di Indonesia, angka prevalensi diabetes yang terdiagnosis menurut Riskesdas 2018 berada pada angka 1,78% atau 506.576 untuk perempuan dan 1,21% atau 510.714 untuk laki-laki.<sup>3</sup> Angka statistik ini menempatkan Indonesia pada posisi ketujuh sebagai negara dengan angka kejadian diabetes tertinggi di dunia.<sup>4</sup>

Diabetes menjadi masalah lebih serius ketika telah terjadi komplikasi mikroangiopati dan makroangiopati. Salah satu penyakit yang muncul akibat mikroangiopati adalah neuropati diabetik. Neuropati diabetik merupakan kerusakan pada sistem saraf perifer yang terjadi akibat kerusakan pembuluh darah mikro yang mengalirkan darah ke jaringan saraf tersebut pada penderita diabetes.<sup>5</sup> Kondisi ini mengenai penderita diabetes sebanyak 50%. Diperkirakan sekitar 236 juta orang di dunia menderita neuropati diabetik.<sup>6</sup>

Penyakit ini umumnya terjadi pada tungkai bawah dan setelah menderita diabetes dalam waktu yang lama. Neuropati diabetik menjadi suatu permasalahan karena penyakit ini dapat menyebabkan berbagai organ tubuh mengalami gangguan, misalnya kehilangan fungsi otonom sistem saraf yang dapat mengenai jantung, sistem pencernaan, sistem genitourinaria, dan menyebabkan sensitivitas taktil dan propriosepsi berkurang.<sup>7</sup> Selain itu, kondisi ini berperan atas morbiditas, mortalitas, dan penurunan kualitas hidup pasien yang menderitanya.<sup>6</sup>

Pada pasien yang menderita diabetes dalam waktu yang lama dan tidak terkontrol akan meningkatkan kemungkinan terjadi kerusakan pada pembuluh darah mikro dan makro. Rerata kejadian neuropati diabetik mengenai pasien diabetes melitus tipe II dengan durasi 10 tahun. Menurut data yang telah diteliti Priyantono seperti dikutip Suri dkk.<sup>8</sup> pada tahun 2005 menunjukkan pasien neuropati diabetik terbanyak pada durasi menderita diabetes melitus tipe II  $\geq 20$  tahun. Pasien diabetes dalam waktu yang lama dan tidak terkontrol dapat dinilai kondisi hiperglikemia dalam tiga bulan terakhir dengan penilaian HbA1c.<sup>9</sup> Rochester Diabetes Project telah meneliti bahwa pasien diabetes melitus tipe II dengan kontrol hiperglikemia yang buruk lebih banyak angka kejadian polineuropati

dibanding dengan penderita dengan hiperglikemia yang baik.<sup>8</sup>

Pada pasien diabetes dengan profil lipid abnormal akan meningkatkan risiko kaskade pembentukan plak aterosklerosis di pembuluh darah mikro. Profil lipid merupakan suatu kumpulan pemeriksaan komponen lemak dalam darah yang terdiri atas pemeriksaan kolesterol total, HDL, LDL, dan trigliserida. Pasien dengan dislipidemia 2,23 kali lebih mungkin untuk terjadi neuropati diabetik.<sup>10</sup> Jika terjadi jejas pembuluh darah maka komponen LDL dapat lewat di saluran pembuluh darah dan dapat masuk ke dalam subendotel menyebabkan lipid yang masuk akan teroksidasi dan terbentuk *foam cell*. Plak ini dapat menghambat aliran darah apabila terjadi ruptur kemudian emboli di bagian distalnya. Gangguan aliran darah akan menimbulkan iskemia dan akhirnya infark jaringan.<sup>11</sup>

Menurut data Dinas Kesehatan Kota Bandung tahun 2017 diketahui bahwa jumlah kasus diabetes di Kota Bandung terdapat 34.958 dengan pasien yang menjalani rawat jalan di salah satu rumah sakit di Bandung, yaitu Rumah Sakit Muhammadiyah sebanyak 5.329 pasien dan 792 pasien yang menjalani rawat inap.<sup>12</sup>

Penelitian ini bertujuan mengetahui hubungan kontrol glikemik (HbA1c), durasi penyakit, dan profil lipid pada pasien diabetes melitus tipe II dengan kejadian neuropati diabetik.

## Metode

Jenis penelitian yang digunakan adalah *scoping review* yang dilakukan pada bulan Oktober–Desember 2020. Dilakukan *review* pada artikel-artikel penelitian yang terpilih dengan beberapa langkah sebagai berikut: 1. pencarian data pada dua *database*, yaitu *PubMed* dan *Science Direct* menggunakan kata kunci seperti pada Tabel 1; 2. skrining data dengan cara memilih artikel

**Tabel 1 Kata Kunci Pencarian**

<i>Database</i>	<i>Keywords</i>
<i>PubMed</i>	((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Glycated Hemoglobin A"[Mesh]) AND "Diabetic Neuropathies"[Mesh]; (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND) AND "Lipids"[Mesh]) AND) AND "Diabetic Neuropathies/diagnosis"[Mesh]; ("Time"[Mesh]) AND "Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Diabetic Neuropathies/diagnosis"[Mesh])
<i>Science Direct</i>	<i>lipid AND diabetes mellitus type II AND diabetic neuropathy; hba1c AND diabetes mellitus type II AND diabetic neuropathy; duration AND diabetes mellitus type II AND diabetic neuropathy</i>

yang sesuai dengan judul penelitian dan sesuai dengan kriteria inklusi, yaitu 1) dipublikasikan pada jurnal internasional, 2) kata kunci seperti pada Tabel 1, 3) diterbitkan dalam rentang 10 tahun terakhir, 4) dapat diakses *full text*, 5) berbahasa Inggris; 3. penilaian kualitas (kelayakan) disesuaikan dengan kriteria eksklusi, yaitu 1) ketidaksesuaian antara judul artikel dan abstrak, 2) duplikasi. Disesuaikan juga dengan kriteria PICOS: *Population* (pasien diabetes melitus tipe II), *Intervention/Exposure* (faktor prognostik), *Outcome* (komplikasi neuropati diabetik), dan *Study* (observasional); 4. hasil pencarian data didapatkan dua belas artikel yang di-*review* dan disajikan dalam bentuk diagram PRISMA (Gambar).

## Hasil

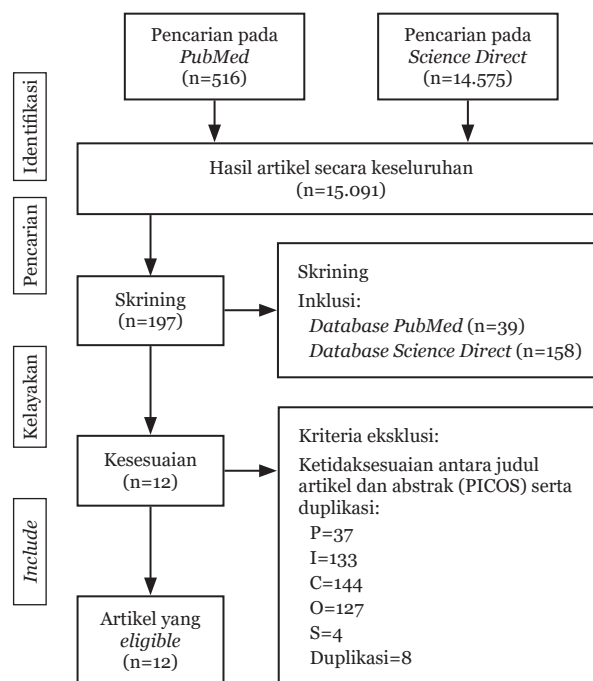
Hasil penelitian berisi uraian 12 artikel penelitian yang telah di-*review* yang termasuk kriteria *eligible* pada diagram PRISMA dan disajikan dalam Tabel 2, Tabel 3, dan Tabel 4.<sup>13-23</sup>

## Pembahasan

Hasil *scoping review* artikel menunjukkan terdapat 12 laporan penelitian yang dapat digunakan untuk menjawab rumusan masalah penelitian ini. Hubungan antara kontrol glikemik dan kejadian neuropati diabetik didapatkan pada enam laporan penelitian. Penelitian *cross-sectional* yang dilakukan oleh Abraham dkk.<sup>16</sup> di Kanada mendapatkan bahwa kontrol glukosa berhubungan dengan fungsi saraf dan kejadian neuropati diabetik. Penelitian tersebut juga

mendapatkan bahwa batas HbA1c yang berisiko adalah lebih dari 7,5%. Hasil ini juga didukung oleh penelitian Abougalambou dan Abougalambou<sup>15</sup> di Malaysia yang juga mendapatkan bahwa kadar HbA1c berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik. Hasil serupa juga ditunjukkan pada penelitian lain yang dilakukan oleh Peterson dkk.<sup>14</sup> menggunakan pengukuran amplitudo saraf sural untuk mengukur fungsi saraf dari pasien diabetes. Penelitian tersebut mendapatkan bahwa kekuatan hubungan antara kadar HbA1c dan fungsi saraf pada pasien diabetes melitus tipe II (DMT2) memiliki kekuatan yang lemah. Penelitian tersebut juga menyimpulkan bahwa setiap kenaikan 1% kadar HbA1c akan berhubungan dengan penurunan amplitudo saraf sural sekitar 1% yang juga berarti terjadi penurunan fungsi saraf sural.

Tiga penelitian lainnya tidak hanya meneliti kadar HbA1c, tetapi juga meneliti berbagai turunan dari HbA1c seperti variabilitas HbA1c. Penelitian yang dilakukan oleh Su dkk.<sup>13</sup> menunjukkan bahwa bukan hanya HbA1c, tetapi variabilitasnya juga memengaruhi kejadian neuropati diabetik. Penelitian tersebut juga menunjukkan bahwa pasien DMT2 dengan variabilitas HbA1c yang tinggi akan memiliki risiko 3,6–6,4 kali lebih tinggi untuk mengalami neuropati diabetik. Sejalan dengan hasil tersebut, penelitian Cardoso dkk.<sup>17</sup> di Brazil juga menyatakan bahwa variabilitas HbA1c berhubungan dengan kejadian neuropati. Hasil pemeriksaan tersebut bahkan dapat digunakan sebagai prediktor yang baik untuk menegakkan diagnosis neuropati diabetik. Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Yang dkk.<sup>18</sup> di Taiwan yang menyebutkan



Gambar Diagram PRISMA

**Tabel 2 Hasil Scoping Review tentang Hubungan antara Kontrol Glikemik (HbA1c) dan Kejadian Neuropati Diabetik**

Judul dan Peneliti	Tujuan	Desain Penelitian	Metode Pengukuran	Hasil
<i>HbA1c variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients.</i> Su dkk. <sup>13</sup> 2018, Cina.	Menilai hubungan antara <i>long-term glycemic variability</i> yang dinilai oleh variabilitas HbA1c dan <i>diabetic peripheral neuropathy</i> pada pasien diabetes tipe 2.	<i>Cross-sectional study.</i> 563 subjek.	Empat nilai HbA1c (satu setiap 3 bulan) dari peserta selama tahun sebelum pendaftaran diperoleh dari Sistem Informasi Rumah Sakit. Variabilitas HbA1c dinilai dengan koefisien variasi HbA1c, kemudian dilakukan skrining <i>diabetic peripheral neuropathy</i> dengan mencari <i>neurological symptoms/signs</i> dan <i>abnormalities in nerve conduction evaluations</i> dengan elektromiogram.	Peningkatan variabilitas HbA1c terkait erat dengan <i>diabetic peripheral neuropathy</i> pada pasien diabetes tipe 2 dan dapat dianggap sebagai indikator potensial untuk <i>diabetic peripheral neuropathy</i> pada pasien ini.
<i>Association between HbA1c and peripheral neuropathy in a 10-year follow-up study of people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes.</i> Peterson dkk. <sup>14</sup> 2014, Swedia.	Mengetahui hubungan antara HbA1c dan fungsi saraf sural pada sekelompok orang dengan toleransi glukosa normal, toleransi glukosa terganggu atau diabetes tipe 2.	<i>Cohort study.</i> 87 subjek.	Sampel darah diambil untuk analisis HbA1c. Kemudian dilakukan <i>electrophysiological assessment</i> . Semua pengukuran dilakukan pada kaki kanan, termasuk amplitudo, dan kecepatan konduksi saraf sural.	Peningkatan 1% HbA1c dikaitkan dengan ~1% penurunan rerata amplitudo saraf sural.
<i>Explorative study on diabetes neuropathy among type II diabetic patients in Universiti Sains Malaysia Hospital.</i> Abougalambou dan Abougalambou. <sup>15</sup> 2008, Malaysia.	Menentukan faktor risiko dan prevalensi neuropati diabetik pada pasien diabetes tipe II.	<i>Observational prospective longitudinal follow up study.</i> 1.077 subjek.	Pemeriksaan lab yang meliputi glukosa plasma puasa, glukosa plasma <i>postprandial</i> , level HbA1c, profil lipid. Neuropati didiagnosis dengan ada mati rasa, paraesthesia, <i>loss of hearing of tuning fork and sense of vibrations</i> .	Kadar HbA1c berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik biasanya berkembang pada pasien yang telah menderita penyakit tersebut selama 20 tahun atau lebih dengan kontrol glikemik yang buruk.
<i>Nerve function varies with hemoglobin A1c in controls and type 2 diabetes.</i> Abraham dkk. <sup>16</sup> 2010–2013, Kanada.	Menentukan batas kadar hemoglobin A1c (HbA1c) dikaitkan dengan polineuropati dan nilai yang terkait dengan penurunan fungsi saraf yang paling menonjol pada pasien dengan diabetes.	<i>Cross-sectional cohort study.</i> 217 subjek.	Penilaian neurologis termasuk evaluasi klinis menggunakan <i>Toronto Clinical Neuropathy Score</i> (TCNS). Studi fungsi dan struktur serat saraf besar termasuk <i>nerve conduction studies</i> dan <i>vibration perception thresholds</i> , sementara studi serat saraf kecil termasuk <i>axon-mediated cutaneous flare laser Doppler imaging</i> dan <i>cooling detection thresholds</i> .	Kontrol glukosa yang buruk (HbA1c >7,5%) berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik. Pasien DMT2 dengan nilai HbA1c lebih tinggi memiliki fungsi saraf kecil dan besar yang lebih buruk, dalam tes TCNS dan VPT di jari kaki.
<i>Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study.</i> Cardoso dkk. <sup>17</sup> 2016, Brazil.	Mengevaluasi nilai prognostik beberapa ukuran variabilitas glikemik untuk terjadi komplikasi mikro dan makrovaskular, dan semua penyebab kematian pada pasien diabetes tipe 2.	<i>Observational cohort study.</i> 654 subjek.	Neuropati perifer ditentukan dengan pemeriksaan klinis (refleks lutut dan pergelangan kaki, sensasi kaki dengan monofilamen Semmes-Weinstein, getaran dengan <i>tuning fork</i> 128-Hz, tusukan jarum, dan sensasi suhu) dan gejala neuropatik dinilai dengan kuesioner standar yang divalidasi.	Variabilitas glikemik merupakan prediktor yang baik untuk memprediksi terjadi neuropati diabetik. Didapatkan sebanyak 471 pasien yang memiliki neuropati perifer.
<i>Comparative predictive ability of visit-to-visit HbA1c variability measures for microvascular disease risk in type 2 diabetes.</i> Yang dkk. <sup>18</sup> 2011–2017, Taiwan.	Menilai hubungan berbagai ukuran HbA1c, termasuk tiga ukuran variabilitas (HbA1c-SD, HbA1c-CV, dan HVS) dan dua perkiraan rerata HbA1c (rerata keseluruhan selama periode tindak lanjut penelitian dan rerata tahunan yang diperbarui dari waktu ke waktu), dengan risiko kejadian MVD gabungan sambil menyesuaikan tingkat dasar HbA1c dan karakteristik perancu potensial dalam populasi diabetes tipe 2.	<i>Retrospective cohort study.</i> 1.705 subjek.	HbA1c dari tanggal indeks hingga akhir tindak lanjut diukur dalam tiga ukuran variabilitas, yaitu HbA1c-SD, HbA1c-CV, dan HVS, dan dua indeks rerata, yaitu rerata keseluruhan HbA1c di seluruh penelitian periode <i>follow-up</i> (dilambangkan sebagai <i>HbA1c-meanoverall</i> ) dan rerata tahunan nilai HbA1c di setiap tahun <i>follow-up</i> (HbA1c setiap tahun).	Semua ukuran HbA1c secara signifikan dikaitkan dengan risiko MVD, dan HbA1cSD, yang secara signifikan dikaitkan dengan risiko MVD. Untuk setiap unit peningkatan HbA1c-CV, risiko MVD meningkat secara signifikan sebesar 3,42 kali lipat.

**Tabel 3 Hasil Scoping Review tentang Hubungan antara Durasi dan Kejadian Neuropati Diabetik**

Judul dan Peneliti	Tujuan	Desain Penelitian	Metode Pengukuran	Hasil
<i>Nerve function varies with hemoglobin A1c in controls and type 2 diabetes.</i> Abraham dkk. <sup>16</sup> 2010–2013, Kanada.	Menentukan batas kadar hemoglobin A1c (HbA1c) dikaitkan dengan polineuropati dan nilai yang terkait dengan penurunan fungsi saraf yang paling menonjol pada pasien dengan diabetes.	<i>Cross-sectional cohort study.</i> 217 subjek.	Penilaian neurologis termasuk evaluasi klinis menggunakan <i>Toronto Clinical Neuropathy Score</i> (TCNS). Studi fungsi dan struktur serat saraf besar termasuk <i>nerve conduction studies</i> dan <i>vibration perception thresholds</i> , sementara studi serat saraf kecil termasuk <i>axon-mediated cutaneous flare laser Doppler imaging</i> dan <i>cooling detection thresholds</i> .	Kontrol glukosa yang buruk (HbA1c >7,5%) berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik. Pasien DMT2 dengan nilai HbA1c lebih tinggi memiliki fungsi saraf kecil dan besar yang lebih buruk, dalam tes TCNS dan VPT di jari kaki.
<i>Total body adiposity, triglycerides, and leg fat are independent risk factors for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus.</i> Zhen dkk. <sup>19</sup> 2014–2017, Cina.	Mengevaluasi faktor risiko (termasuk distribusi lemak) yang terkait dengan DPN pada pasien yang mengalami obesitas dengan DMT2 dan pasien yang memiliki berat badan normal dengan DMT2; dan untuk mengevaluasi keadaan obesitas sebagai prediktor independen risiko DPN pada pasien DMT2.	<i>Cross-sectional study.</i> 456 subjek.	Pengukuran <i>motor nerve conduction velocity</i> (MNCS) dan <i>sensory nerve conduction velocity</i> (SNCS) di saraf peroneal, tibial, dan sural oleh dua ahli saraf menggunakan elektromiografi.	Durasi diabetes pada pasien dengan berat badan normal merupakan faktor risiko independen untuk neuropati diabetik.
<i>Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes.</i> Nanayakkara dkk. <sup>20</sup> 2015, Australia.	Mementukan prevalensi komplikasi vaskular serta memeriksa hubungan usia, usia saat diagnosis dan durasi diabetes dengan komplikasi vaskular pada pasien DMT2.	<i>Cross-sectional study.</i> 3.419 subjek.	Neuropati perifer dikonfirmasi dengan melakukan tes tusuk jarum dan getaran atau sensasi monofilamen (kedua kaki) serta hasilnya ditemukan terdapat penurunan.	Durasi diabetes berkorelasi dengan lomplikasi mikrovaskular salah satunya neuropati diabetik.
<i>Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: search for diabetes in youth study.</i> Jaiswal dkk. <sup>21</sup> 2015, Amerika Serikat.	Memperkirakan prevalensi DPN pada remaja dengan T1D dan T2D, secara keseluruhan dan berdasar atas usia dan durasi diabetes, dan untuk mengidentifikasi faktor risiko ( <i>cross-sectional</i> dan <i>longitudinal</i> ) yang terkait dengan kehadiran DPN dalam kohort multietnis remaja dengan diabetes yang terdaftar dalam studi SEARCH.	<i>Population-derived prospective cohort study.</i> 1.992 subjek.	DPN dinilai selama kunjungan kohort menggunakan kuesioner MNSI, alat skrining yang divalidasi untuk DPN dan refleksi pergelangan kaki.	Pada pasien DMT2, faktor risiko neuropati diabetik adalah usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, durasi diabetes yang lebih lama.
<i>Cross sectional study to evaluate the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the nerve conduction velocity in diabetic peripheral neuropathy.</i> Hussain dkk. <sup>22</sup> 2011–2012, India.	Mempelajari kecepatan konduksi saraf pada neuropati perifer yang tidak terdeteksi dan terdeteksi secara klinis pada diabetes melitus tipe 2.	<i>Cross-sectional study.</i> 64 subjek.	Pemeriksaan klinis dengan <i>neuropathy symptom score</i> (NSS) dan <i>neuropathy disability score</i> (NDS), pemeriksaan konduksi saraf.	Terdapat hubungan antara durasi menderita diabetes dan tingkat keparahan neuropati diabetik (pada penelitian ini adalah kelompok pasien dengan durasi diabetes lebih dari 8 tahun).

bahwa variabilitas HbA1c dapat digunakan sebagai indikator terjadi neuropati diabetik.

Kontrol glikemik yang ketat melalui pemantauan kadar HbA1c dapat memprediksi kejadian neuropati. Dikarenakan variabilitas glikemik jangka panjang, seperti yang dinilai dalam variabilitas HbA1c dapat meningkatkan stres oksidatif yang akan memediasi kerusakan jaringan dan sel melalui empat jalur molekuler utama, termasuk jalur *polyol*, overproduksi

*precursor of advanced glycation end products*, overaktivasi protein kinase C isoform, dan peningkatan aktivitas jalur *hexosamine*. Paparan variabilitas glikemik yang berkepanjangan juga berkontribusi dalam menyebabkan komplikasi diabetes melalui *cellular metabolic memory* dan melibatkan *excessive cellular markers of DNA damage* dan *hyperactivation of tumour suppressor transcription factor p53*. Kerusakan sel tersebut dapat terjadi baik pada neuron

**Tabel 4 Hasil Scoping Review tentang Hubungan antara Profil Lipid dan Kejadian Neuropati Diabetik**

Judul dan Peneliti	Tujuan	Desain Penelitian	Metode Pengukuran	Hasil
<i>Total body adiposity, triglycerides, and leg fat are independent risk factors for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus.</i> Zhen dkk. <sup>19</sup> 2014–2017, Cina.	Mengevaluasi faktor risiko (termasuk distribusi lemak) yang terkait dengan DPN pada pasien yang mengalami obesitas dengan DMT2 dan pasien yang memiliki berat badan normal dengan DMT2; dan untuk mengevaluasi keadaan obesitas sebagai prediktor independen risiko DPN pada pasien DMT2.	<i>Cross-sectional study.</i> 456 subjek.	Pengukuran <i>motor nerve conduction velocity</i> (MNCS) dan <i>sensory nerve conduction velocity</i> (SNCS) di saraf peroneal, tibial, dan sural oleh dua ahli saraf menggunakan elektromiografi.	Durasi diabetes pada pasien dengan berat badan normal merupakan faktor risiko independen untuk neuropati diabetik.
<i>Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: search for diabetes in youth study.</i> Jaiswal dkk. <sup>21</sup> 2015, Amerika Serikat.	Memperkirakan prevalensi DPN pada remaja dengan T1D dan T2D, secara keseluruhan dan berdasar atas usia dan durasi diabetes, dan untuk mengidentifikasi faktor risiko ( <i>cross-sectional</i> dan longitudinal) yang terkait dengan kehadiran DPN dalam kohort multietnis remaja dengan diabetes yang terdaftar dalam studi SEARCH.	<i>Population-derived prospective cohort study.</i> 1.992 subjek.	DPN dinilai selama kunjungan kohort menggunakan kuesioner MNSI, alat skrining yang divalidasi untuk DPN dan refleksi pergelangan kaki.	Pada pasien DMT2, faktor risiko neuropati diabetik adalah usia yang lebih tua, jenis kelamin laki-laki, durasi diabetes yang lebih lama.
<i>Glycaemia status, lipid profile and renal parameters in progressive diabetic neuropathy.</i> Mohapatra dan Damodar. <sup>23</sup> 2016, India.	Mengevaluasi status glikemik, LDL, HDL, VLDL, kolesterol total, RBC, WBC, hemoglobin, urea dan kreatinin untuk menilai komorbiditas seiring dengan perkembangan keparahan DPN.	<i>Case control study.</i> 147 subjek.	Michigan Neuropathy Screening Instrument (MNSI) digunakan untuk skrining pasien untuk DPN. <i>Nerve conduction studies</i> dilakukan menggunakan RMS EMG EP MARK-11. Sistem penilaian Dyck digunakan untuk menentukan stadium keparahan neuropati perifer diabetik.	HDL menurun seiring bertambah keparahan dan trigliserida meningkat pada kasus neuropati diabetik.
<i>Association of serum cholesterol levels with peripheral nerve damage in patients with type 2 diabetes.</i> Jende dkk. <sup>24</sup> 2015–2018, Jerman.	Menyelidiki hubungan metabolisme kolesterol dalam kombinasi dengan faktor risiko klinis dan faktor serologis dengan perkembangan perubahan makrostruktural dan mikrostruktural dari saraf <i>sciatic</i> pada pasien DMT2.	<i>Cross-sectional cohort study.</i> subjek.	Peserta dilakukan <i>high-resolution MRN of the right leg n a 3.0-T magnetic resonance scanner</i> (Magnetom TIM-TRIO; <i>Siemens Healthcare</i> ). Gambar kemudian dianalisis menggunakan pendekatan <i>semiautomatic</i> menggunakan <i>ImageJ and custom-written code in Matlab</i> versi 7.14.0.0739. Lesi disegmentasi dengan membandingkan sinyal otot dan saraf pada setiap bagian.	Total kolesterol serum secara positif berkorelasi dengan tibial NCV peroneal NCV, dan tibial nerve CMAP serum. LDL-C level juga berkorelasi positif dengan tibial NCV, peroneal, dan tibial CMAP. Berhubungan dengan <i>higher load</i> , diameter <i>lipid-equivalent nerve lesion</i> dan <i>impaired nerve conduction</i> .

ataupun *supporting tissue* termasuk sel neuroglial dan kapiler yang mengakibatkan disfungsi saraf dan neuropati.<sup>13</sup> Selain itu, mekanisme utama neuropati terkait hiperglikemia adalah degenerasi aksonal yang menyebabkan penurunan amplitudo saraf. Pada pasien diabetes melitus tipe II, *initial metabolic phase* yang terdiri atas keadaan hiperglikemia akan menyebabkan *shunting* glukosa yang berlebihan melalui jalur *polyol* yang teraktivasi dan mengganggu neural Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase sehingga menyebabkan akumulasi Na<sup>+</sup> intra-aksonal dan mengganggu *endoneural blood flow* yang dipicu oleh penurunan ekspresi *endotelial nitric oxide synthase* dan aktivitas *nitric oxide*. Keadaan ini

menyebabkan hipoksemia endoneural serta *chronic inflammation* yang terkait dengan disfungsi endotel dan proses aterosklerosis. Akibatnya, terjadi defisit konduksi saraf karena stres oksidatif dan penurunan perfusi saraf, kemudian fase metabolik ini berlanjut menjadi fase struktural yang disebabkan oleh perubahan degeneratif melalui *axonal atrophy* dan *fiber loss*.<sup>14</sup>

Hubungan antara durasi penyakit dan kejadian neuropati diabetik didapatkan pada lima laporan penelitian. Penelitian Hussain dkk.<sup>22</sup> di India mendapatkan bahwa durasi menderita diabetes berhubungan dengan kecepatan konduksi saraf.

Kecepatan konduksi saraf itu sendiri merupakan salah satu petunjuk neuropati diabetik. Penelitian lain yang dilakukan oleh Nanayakkara dkk.<sup>20</sup> di Australia juga menyatakan hasil yang mendukung hasil penelitian Hussain dkk. Penelitian tersebut mendapatkan bahwa durasi menderita diabetes akan berhubungan dengan komplikasi mikrovaskular, salah satunya adalah neuropati diabetik. Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Zhen dkk.,<sup>19</sup> Abraham dkk.,<sup>16</sup> dan Jaiswal dkk.<sup>21</sup>

Pada pasien dengan durasi menderita diabetes melitus tipe II kurang dari 8 tahun menunjukkan *motor nerve conduction velocity* pada median, *common peroneal* dan *posterior tibial nerve* serta *sensory nerve conduction velocity* pada *sural nerve* mengalami penurunan yang signifikan. Pada pasien dengan durasi menderita lebih dari 8 tahun menunjukkan seluruh motor dan *sensory nerve conduction velocity* pada kedua sisi mengalami penurunan yang signifikan. Ketika seseorang semakin lama menderita penyakit maka akan semakin besar kemungkinan pasien tersebut mengalami hiperglikemia kronik. Keadaan hiperglikemia kronik dapat memicu perubahan homeostasis biokimiawi sel yang pada tahap awal terjadi penyakit diabetes melitus tipe II akan memengaruhi serabut saraf kecil yang kemudian seiring dengan pertambahan durasi akan diikuti oleh serabut saraf besar dan berhubungan dengan pengurangan kecepatan hantar saraf.<sup>22</sup>

Hubungan antara profil lipid dan kejadian neuropati diabetik ditemukan pada 4 laporan penelitian. Penelitian Jende dkk.<sup>24</sup> di Jerman mendapati bahwa terdapat hubungan kadar kolesterol total, HDL, dan LDL dengan tingkat kerusakan saraf pada neuropati diabetik. Hasil serupa juga didapatkan oleh Jaiswal dkk.<sup>21</sup> di Amerika Serikat yang mendapatkan bahwa kadar HDL yang rendah berhubungan dengan kejadian neuropati diabetik. Hasil tersebut juga didukung oleh penelitian Mohapatra dan Damodar<sup>23</sup> di India yang juga mendapatkan bahwa kadar HDL dan trigliserida berhubungan dengan tingkat keparahan neuropati diabetik. Hubungan antara kadar trigliserida dan kejadian neuropati diabetik juga ditemukan pada penelitian Zhen dkk.<sup>19</sup> Penelitian tersebut melaporkan bahwa individu obes dan mengalami hipertrigliseridemia akan memiliki risiko 3,9 kali lipat lebih tinggi untuk mengalami neuropati diabetik daripada individu obes yang memiliki kadar trigliserida normal.

Keadaan dislipidemia (termasuk peningkatan trigliserida, LDL, kolesterol, dan penurunan HDL) menjadi mekanisme kejadian patogenesis *diabetic peripheral neuropathy* karena terjadi peningkatan FFA plasma. FFA yang berlebihan dapat menginduksi inflamasi dan stres oksidatif pada neuron sensorik yang menyebabkan *endoplasmic reticulum stress*, *mitochondrial dysfunction*, *cellular injury*, dan juga kerusakan saraf yang *irreversible*.<sup>19</sup> Penurunan kadar

HDL diketahui menjadi kunci dalam patogenesis *diabetic peripheral neuropathy* karena HDL memiliki efek protektif termasuk penghambatan inflamasi, oksidasi, dan trombosis serta vasodilatasi melalui *endothelial release of nitric oxide*. Selain itu, HDL juga menghilangkan lipid dari sel perifer melalui efeknya pada *reverse cholesterol transport* yang dapat memperbaiki keadaan inflamasi.<sup>21</sup> Penelitian ini masih memiliki beberapa keterbatasan seperti tidak dilakukan telaah kritis dan analisis kuantitatif berupa metaanalisis.

### Simpulan

Simpulan penelitian ini adalah terdapat hubungan kontrol glikemik (HbA1c), durasi penyakit, dan profil lipid dengan kejadian neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe II.

### Conflict of Interest

Peneliti tidak memiliki konflik kepentingan pada penelitian ini.

### Daftar Pustaka

- Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2014 [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014 [diunduh 15 Januari 2021]. Tersedia dari: [https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23442/cdc\\_23442\\_DS1.pdf](https://stacks.cdc.gov/view/cdc/23442/cdc_23442_DS1.pdf).
- Forouhi NG, Wareham NJ. Epidemiology of diabetes. *Medicine (Abingdon)*. 2019;47(1):22–27.
- Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Laporan nasional Riskesdas 2018. Jakarta: Lembaga Penerbit Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan; 2019.
- Winasis EB, Maliya A. Hubungan antara konsep diri dengan depresi pada penderita diabetes mellitus di Puskesmas Pracimantoro I Wonogiri. *J Kesehatan*. 2010;3(3):130–8.
- Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic neuropathy. *Semin Neurol*. 2019;39(5):560–9.
- Tesfaye S, Selvarajah D. Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Res Rev*. 2012;28(Suppl 1):8–14.
- Pizova NV. Diabetic neuropathy. *Medical Council*. 2018;2018(18):68–75.
- Suri MH, Haddani H, Sinulingga S. Hubungan karakteristik, hiperglikemi, dan kerusakan saraf pasien neuropati diabetik di RSMH Palembang. *BJI*. 2015;4(1):40–5.
- Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016;5(F1000 Faculty Rev):738.

10. Khawaja N, Abu-Shennar J, Saleh M, Dahbour SS, Khader YS, Ajlouni KM. The prevalence and risk factors of peripheral neuropathy among patients with type 2 diabetes mellitus; the case of Jordan. *Diabetol Metab Syndr*. 2018;10:8.
11. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacol Res*. 2014;80:21–35.
12. Wilandika A, Dinyati AI, Supriyatna ID. Pengaruh self help group terhadap self care pada pasien diabetes melitus di Persadia Cabang Rumah Sakit Muhammadiyah Bandung. *JKA*. 2019;6(1):37–45.
13. Su JB, Zhao LH, Zhang XL, Cai HL, Huang HY, Xu F, dkk. HbA<sub>1c</sub> variability and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):47.
14. Peterson M, Pingel R, Lagali N, Dahlin LB, Rolandsson O. Association between HbA<sub>1c</sub> and peripheral neuropathy in a 10-year follow-up study of people with normal glucose tolerance, impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2017;34(12):1756–64.
15. Abougalambou SSI, Abougalambou AS. Explorative study on diabetes neuropathy among type II diabetic patients in Universiti Sains Malaysia Hospital. *Diabetes Metab Syndr*. 2012;6(3):167–72.
16. Abraham A, Barnett C, Katzberg HD, Lovblom LE, Perkins BA, Bril V. Nerve function varies with hemoglobin A<sub>1c</sub> in controls and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(4):424–8.
17. Cardoso CRL, Leite NC, Moram CBM, Salles GF. Long-term visit-to-visit glycemic variability as predictor of micro- and macrovascular complications in patients with type 2 diabetes: the Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):33.
18. Yang CY, Su PF, Hung JY, Ou HT, Kuo S. Comparative predictive ability of visit-to-visit HbA<sub>1c</sub> variability measures for microvascular disease risk in type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):105.
19. Zhen Q, Yao N, Chen X, Zhang X, Wang Z, Ge Q. Total body adiposity, triglycerides, and leg fat are independent risk factors for diabetic peripheral neuropathy in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2019;25(3):270–8.
20. Nanayakkara N, Ranasinha S, Gadowski A, Heritier S, Flack JR, Wischer N, dkk. Age, age at diagnosis and diabetes duration are all associated with vascular complications in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2018;32(3):279–90.
21. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, Isom S, Bell RA, Martin CL, dkk. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: search for diabetes in youth study. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1226–32.
22. Hussain G, Rizvi SAA, Singhal S, Zubair M, Ahmad J. Cross sectional study to evaluate the effect of duration of type 2 diabetes mellitus on the nerve conduction velocity in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Metab Syndr*. 2014;8(1):48–52.
23. Mohapatra D, Damodar KS. Glycaemia status, lipid profile and renal parameters in progressive diabetic neuropathy. *J Clin Diagn Res*. 2016;10(9):CC14–7.
24. Jende JME, Groener JB, Rother C, Kender Z, Hahn A, Hilgenfeld T, dkk. Association of serum cholesterol levels with peripheral nerve damage in patients with type 2 diabetes. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e194798.