



## НАЗВАНИЕ

Изучение влияния повышенного уровня мочевой кислоты сыворотки крови на риск возникновения диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в госпитале Soetomo.

## АВТОРЫ

Deasy Putri Sukarno<sup>1,2</sup>, Muhammad Hamdan<sup>1,2</sup>, Fidiana<sup>1,2</sup>, Fadil<sup>1,2</sup>, Mudjiani Basuki<sup>1,2</sup>

## УЧРЕЖДЕНИЯ

<sup>1</sup>Soetomo General Hospital, Сурабая, Индонезия

<sup>2</sup>Universitas Airlangga, Сурабая, Индонезия

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Повышенное содержание мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови при сахарном диабете 2 типа ассоциировано с высокой вероятностью макрососудистых осложнений. Однако зависимость между уровнем МК сыворотки крови и риском развития диабетической периферической нейропатии до сих пор полностью не изучена.

**Цель.** Целью данного исследования было изучение корреляции между повышенной концентрацией МК в сыворотке и диабетической периферической нейропатией.

**Методы.** В данное исследование, спланированное по типу случай-контроль, последовательно включались пациенты в соответствии с установленными критериями включения/исключения. Диагностику диабетической периферической нейропатии проводили с помощью электронейромиографии (ЭНМГ). Также определяли уровень МК в сыворотке крови. Для оценки корреляции использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона.

**Результаты.** В исследование были включены 30 пациентов, 15 из которых вошли в экспериментальную группу, а остальные 15 составили контрольную группу. Достоверной зависимости между повышенной концентрацией МК в сыворотке и развитием диабетической периферической нейропатии выявлено не было (отношение шансов (ОШ) = 3,143; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,681–14,503;  $p=0,136$ ).

**Заключение.** Нами не было установлено корреляции между высоким уровнем МК в сыворотке и риском развития диабетической периферической нейропатии.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

мочевая кислота; диабетическая периферическая нейропатия; сахарный диабет 2 типа

---

Сахарный диабет (СД) - это эндокринное заболевание, характеризующееся гипергликемией вследствие аномалий секреции инсулина, эффективности инсулина или того и другого [1, 2]. Рост заболеваемости и распространенности СД 2 типа представляет собой важнейшую проблему здравоохранения во всем мире. [1-4] Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) является одним из наиболее частых хронических макрососудистых осложнений при СД 2 типа. [3-5] Язвенные поражения стопы, приводящие в некоторых случаях к необходимости в радикальном лечении – ампутации – зачастую возникают именно вследствие ДПН. Это приводит к увеличению заболеваемости и смертности, что также определяет увеличение медицинских расходов на пациентов с ДПН. [4-6] Распространенность нейропатии у пациентов с СД 2 типа - более 50% в течение 25 лет [7]. Общая распространенность нейропатии оценивается в 30% [4, 8, 9]. В масштабном исследовании диабетических осложнений IDDM EURODIAB выявлено, что развитие ДПН напрямую ассоциируется с контролем уровня гликемии и продолжительностью СД. Тем не менее, не смотря на поддержание целевого уровня гликемии (HbA1c от 5,4% до 7%), макрососудистые осложнения продолжают развиваться, что наталкивает на мысль о существовании других факторов, помимо контроля уровня гликемии и продолжительности СД [10].

Было выявлено, что высокий уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был связан с частотой

макро- и микрососудистых осложнений у пациентов с СД [11], также была выявлена корреляция между повышением уровня мочевой кислоты сыворотки крови и развитием дисфункцией эндотелия, ишемической болезни сердца, инсульта, болезнью периферических артерий и смертью от сердечно-сосудистых заболеваний. [3, 12, 13]. При СД 2 типа повышение уровня мочевой кислоты было связано с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью. Влияние повышенного уровня мочевой кислоты у пациентов с СД было описано в нескольких исследованиях [13-17]. Тем не менее, взаимосвязь гиперурикемии с ДПН по-прежнему остается спорной. Исследование *Ito et al* (2011) показало значительную разницу между долей ДПН у пациентов с повышенным и нормальным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови ( $p = 0,19$ ) [11], тогда как другое исследование показало, что ДПН имеет умеренное значение ( $p < 0,001$ ) с прямой зависимостью ( $r = 0,509$ ) от высокого уровня мочевой кислоты сыворотки крови [18].

Таким образом, целью этого исследования было определение корреляции между высоким уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и диабетической периферической нейропатией.

## **МЕТОДЫ**

### **ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ**

Было проведено исследование по типу случай-контроль с включением всех пациентов с СД 2 типа, которые посетили амбулаторное отделение эндокринологии клиники Soetomo и соответствовали критериям включения в период с августа по декабрь 2016 года.

### **КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ**

Критерии включения: пациенты от 40 до 60 лет, у которых по данным электронейромиографии была подтверждена ДПН и которые согласились участвовать в исследовании.

Критерии исключения: хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, злокачественные новообразования в анамнезе, злоупотребление алкоголем и наркотическими веществами, а также лучевая терапия.

### **АНАЛИЗ В ГРУППАХ**

Мы использовали последовательную выборку, так как это неслучайная выборка, которая была технически проста для реализации. Размер выборки определяли по формуле неспаренных категориальных аналитических исследований. По данным расчетов, необходимый минимальный размер выборки в каждой группе составил 15 человек.

Участники были разделены на две когорты: 15 пациентов с результатами ЭНМГ, исключающими наличие ДПН (контрольная группа), и 15 испытуемых с результатами ЭНМГ, подтверждающими наличие диабетической периферической нейропатии (экспериментальная группа). Набор пациентов проводился в течение 5 (пяти) месяцев.

Всем пациентам с СД 2 типа, соответствующим критериям включения и не имеющим критериев исключения, планировалось провести тщательный сбор анамнеза, физикальный осмотр, с последующим выполнением лабораторного исследования крови на мочевую кислоту и некоторые другие параметры.

### **ЭТИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Это исследование было одобрено этическим комитетом Soetomo General Hospital с индивидуальным номером 658/Panke.KKE/XI/2016 от 17 Ноября 2015 года.

### **СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ**

Статистический анализ был выполнен с использованием IBM SPSS Statistics для Windows, версия 20.0 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA). Собранные категориальные данные (гипертония, дислипидемия, продолжительность заболевания, ДПН) были проанализированы с использованием теста хи-квадрат, а численные данные были проанализированы с помощью Т-теста. Анализ на нормальность показал, что распределение было нормальным ( $p = 0,20$ ). Мы использовали значение уровня  $P < 0,05$  как статистически значимое.

**РЕЗУЛЬТАТЫ****ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ (УЧАСТНИКИ )**

В общей сложности было включено 30 пациентов, из которых 15 пациентов с исключенной ДПН по данным ЭНМГ (контрольная группа) и 15 пациентов с подтвержденной ДПН по данным ЭНМГ(экспериментальная группа). Основные характеристики предметов исследования, состоящие из демографических и клинических данных, показаны в таблице 1.

**Таблица 1. Общие характеристики участников исследования**

Характеристики	Встречаемость ДПН			p	OR (CI 95% )
	Экспериментальная группа	Контрольная группа	Всего		
<b>Пол</b>					
- Мужчины	5 (33.3 %)	5 (33.3 %)	10 (33.3 %)	1,000	1,000
- Женщины	10 (66.7 %)	10 (66.7 %)	20 (66.7 %)		
Возраст	51.60+6.52	53.53+4.72		0.25	
<b>Индекс Массы Тела (ИМТ)</b>					
- Нормальная	9 (60.0 %)	9 (60.0 %)	18 (60.0 %)	1,000	1,000
- Ожирение	6 (40.0 %)	6 (40.0 %)	12 (40.0%)		
<b>Дислипидемия</b>					
- Дислипидемия	10 (66.7 %)	13 (86.7 %)	23 (76.7 %)	0.270	0.21388889
- Норма	5 (33.3 %)	2 (13.3 %)	7 (23.3 %)		
<b>Гипертензия</b>					
- Гипертензия	4 (26.7 %)	6 (40.0 %)	10 (33.3 %)	0.305	0.378472222
- Норма	11 (73.3 %)	9 (60.0 %)	20 (66.7 %)		
<b>Курение</b>					
- Да	1 (6.7 %)	1 (6.7 %)	2 (6.7 %)	1,000	1,000
- Нет	14 (93.3 %)	14 (93.3 %)	28 (93.3 %)		
<b>Длительность заболевания</b>					
<b>Сахарный диабет 2 типа</b>					
- ≥ 5 years	12 (80.0 %)	2 (1.3 %)	14 (46.7 %)	0.001	0.038
- < 5 years	3 (20.0 %)	13 (86.7%)	16 (53.3 %)		
<b>Уровень HbA1c</b>					
- High	12 (80.0 %)	10 (66.7 %)	22 (73.3 %)	0.473	0.347222222

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Корреляция между высоким уровнем мочевой кислоты сыворотке крови и развитием диабетической периферической нейропатии показана в таблице 2. Было отмечено, что среди участников экспериментальной группы повышение уровня мочевой кислоты сыворотки крови встречалось чаще (8 человек, что соответствует 53,3%), чем в группе контроля (4 человека, что соответствует 26,7%). Тем не менее, статистически значимой разницы выявлено не было ( $P = 0,136$ ).

**Таблица 2. Корреляция между высоким уровнем мочевой кислоты сыворотки и частотой диабетической периферической нейропатии**

		Случаи ДПН			p*)	OR (ДИ 95%)
		Экспериментальная группа	Контрольная группа	Всего		
Уровень Мочевой кислоты сыворотки крови						
-	Высокий	8 (53.3%)	4 (26.7%)	12 (40 %)	0.094	3,143 (0.681-14.503)
-	Норма	7 (46.7%)	11 (73.3 %)	18 (60 %)		
Всего		15 (100%)	15 (100%)	30 (100%)		

\*) Pearson Chi-Square

В этом исследовании гликемический контроль и продолжительность заболевания были проанализированы как взаимосвязанные факторы. Тем не менее, не было выявлено существенной разницы в гликемическом контроле (HbA1c) между двумя группами ( $P = 0,682$ ), тогда как продолжительность заболевания была значимой ( $P < 0,001$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, было выполнено обсервационное аналитическое исследование по типу случай-контроль для определения корреляции между уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и развитием диабетической периферической нейропатии у пациентов с СД 2 типа. Данный дизайн исследования был выбран с целью установить причинно-следственную связь развития ДПН у пациентов с гиперурикемией [19, 20].

Среди участников исследования не было значимых различий по демографическим данным. Более того, участники значительно не отличались и по основным клиническим параметрам, за исключением длительности СД ( $P < 0,001$ ). Демографические данные включали возраст и пол, в то время как среди клинических данных отмечались ИМТ, дислипидемия, гипертония, курение, уровень HbA1c и продолжительность СД 2 типа.

В этом исследовании среди 30 испытуемых было 10 (33,3%) мужчин и 20 (66,7%) женщин, что соответствует эпидемиологическим данным СД 2 типа, свидетельствующим о том, что женщины чаще страдают сахарным диабетом, чем мужчины. Это связано, в первую очередь, с большей склонностью к набору массы тела среди женского населения [21]. Распространенность ДПН по полу соответствует данным другим развивающимся стран, таких как Шри-Ланка, Индия, Северная Африка и Иран. [22] В некоторых исследованиях было высказано предположение о том, что мужчин в целом меньше, чем женщин, поэтому наблюдается подобное половое соотношение [22-24]. *Bansal et al* выявили, что у женщин риск ДПН в три раза

выше, чем у мужчин (ОШ 3,15, 95% ДИ 1,57-6,31,  $p < 0,001$ ) [24]. Однако, в этом исследовании не было выявлено статистически значимой разницы в отношении пола между экспериментальной и контрольной группами. Средний возраст экспериментальной группы (51,60 + 6,52 года) был несколько ниже контрольной группы (53,53 ± 4,72 года), но эта разница не была статистически значимой с  $p = 0,360$ . Этот результат соответствовал исследованию *Guirrero et al*, в котором средний возраст участников, страдающих ДПН, составлял 56,9 + 9,6 лет [25]. Тем не менее, средний возраст в этом исследовании был ниже по сравнению с исследованиями, проведенными *Lu et al*, в котором средний возраст участников, страдающих ДПН, составлял 68,27 + 10,66, а средний возраст пациентов, у которых не было выявлено ДПН, составлял 62,26 + 10,05 [26]. Многоцентровые исследования, проведенные в Соединенном Королевстве, показали, что распространенность диабетической периферической нейропатии возрастает с годами от 5% (3,1-6,9%) в возрастной группе 20-29 лет, до 44,2% (41,1-47,3%) в 70-79 летней возрастной группе. [27] Однако пациенты старше 60 лет не были включены в это исследование, потому что с возрастом увеличивается риск развития других типов нейропатии, таких как нейропатии в следствие гиповитаминоза, недоедания и др.

Согласно измеренному для каждого пациента ИМТ, в экспериментальной группе в целом наблюдалась нормальная масса тела (9 пациентов, что соответствует 60,0%), при этом ожирение было выявлено у 6 пациентов (40,0%). Однако это различие не было статистически значимым ( $p = 1000$ ). Такие же данные были продемонстрированы в исследовании *Kiani et al.*, в котором также не было выявлено существенной разницы между ИМТ и диабетической нейропатией ( $p = 0,056$ ) у 84 пациентов [22]. Ожирение и наличие метаболического синдрома были факторами риска развития нейропатии. Ожирение и повышение уровня триглицеридов крови ассоциировались с аксональными нарушениями в связи с демиелинизацией. Ожирение было связано с развитием отечного синдрома, который предшествует появлению компрессии, нарушающей тканевый обмен и приводящей к дефициту питания в восприимчивой нервной ткани. Ожирение наряду с другими проявлениями метаболического синдрома приводит к усугублению инсулинорезистентности [28, 29]. СД 2 типа и ожирение имеют сложную взаимосвязь. Именно с набором массы тела и развитием резистентности к инсулину начинаются патогенетические изменения, приводящие к развитию СД 2 типа [30, 31].

Согласно полученным данным, доля пациентов с дислипидемией в экспериментальной группе была ниже (10 пациентов, что соответствует 66,7%), по сравнению с контрольной группой (13 пациентов, что соответствует 86,7%). Однако это различие не было статистически значимым ( $p = 0,390$ ). Такие же результаты продемонстрированы в исследовании *Basal et al*, где было обнаружено, что дислипидемия в группе диабетической нейропатии составляет 8%, тогда как в контрольной группе дислипидемия наблюдалась в 44% [24]. Значение дислипидемии как фактора риска развития нейропатии все еще противоречиво. Не было выявлено существенной разницы между общим уровнем холестерина, ЛПВП, ЛПНП и триглицеридами у пациентов с СД 2 типа, у которых была автономная нейропатия с периферической нейропатией и без нее [32]. Пациенты с СД 2-го типа, которые интенсивно лечились статинами, снижают риск развития автономной нейропатии, но не ДПН. [33] Различные исследования показали, что дислипидемия является независимым фактором риска развития макрососудистых осложнений у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. В предварительном исследовании снижение уровня липидов при помощи фибратов и статинов в течение 5 лет уменьшило количество новых случаев сенсорной нейропатии. Компенсация дислипидемии проводилась при помощи терапии фибратами (HR = 0,52, 95% ДИ 0,27-0,98) и статинами (HR = 0,65, 95% ДИ 0,46-0,93,  $p < 0,042$ ) [32]. Результаты исследования подтверждают данные, полученные в ходе исследований *in vitro* и на животных моделях, в которых было доказано нейропротекторное действие нормализации липидного спектра путем улучшения функции Шванновских клеток, полиольного пути и восстановления кровоснабжения нервной ткани [33].

При анализе распространенности гипертонии, было выявлено, что в контрольной группе повышение артериального давления наблюдалось у 10 участников (40,0%), тогда как в экспериментальной группе гипертония наблюдалась лишь у 4 человек (26,7%). Тем не менее, статистически значимого различия между экспериментальной и контрольной группой выявлено не было ( $p = 0,439$ ). Полученные данные коррелируют с результатами исследования *Papanas et al.*, в котором не было выявлено статистически значимой разницы между экспериментальной и контрольной группой с участием 130 человек ( $p = 0,999$ ) [3]. Исследование *Kiani et al.* также показало, отсутствие корреляции между наличием гипертонии ( $p = 0.124$ ), показателями

систолического ( $p = 0,373$ ) и диастолического артериального давления ( $p = 0,640$ ) и развитием диабетической периферической нейропатии [22] Гипертония была независимым фактором риска развития макрососудистых осложнений, ретинопатии и нефропатии. Гипертония также является сосудистым осложнением СД в следствие гиперинсулинемии, при которой наблюдается увеличение реабсорбции натрия в проксимальных канальцах почек [28].

При анализе распространенности курения среди участников исследования, было выявлено, что в экспериментальной группе, как и в контрольной группе было всего по 1 курильщику (6,7% для каждой группы), таким образом, статистически значимой разницы между группами выявлено не было ( $p = 1,000$ ). Такие же результаты были получены в исследовании *Kiani et al.*, в котором не было обнаружено существенной разницы между курением и диабетической нейропатией у 84 пациентов [22]. В исследовании *Mitchel et al* также была изучена связь между курением и диабетической нейропатией, где была выявлена корреляция между количеством выкуриваемых сигарет и наличием нейропатии. Таким образом, у пациентов, которые курили более 30 упаковок в год, в 3,32 раза увеличивался риск развития нейропатии по сравнению с теми, кто курил менее 30 упаковок в год [34]. В последние годы активно изучается потенциальная роль сосудистых факторов в патогенезе диабетической нейропатии. Предполагается, что курение приводит к тканевой гипоксии, которая, в свою очередь, может еще больше повредить микрососудистое русло [34].

Кроме того, при анализе распространенности длительного течения СД 2 типа ( $\geq 5$  лет), было выявлено, что в экспериментальной группе длительно текущий СД наблюдался у 12 человек (80,0%), что значительно больше, чем в контрольной группе (2 пациента, что соответствует 13,3%). Результаты корреляционных тестов показали, что существует зависимость между длительностью СД 2 типа и частотой диабетической периферической нейропатии ( $P < 0,001$ ; отношение шансов 0,038, 95% ДИ 0,005-0,271). Полученные данные согласуются с результатами некоторых исследований, в которых также была получена корреляция между длительностью СД и развитием диабетической нейропатии [24, 35]. Исследования, проведенные *Fatkhur et al*, показали, что чем дольше пациент страдает от СД, тем больше риск развития диабетической нейропатии (в 16,7787 раза больше при длительности СД  $\geq 5$  лет,  $P < 0,001$ ) [35]. Наравне с тяжестью гипергликемии, продолжительность СД была фактором риска развития ДПН в ходе масштабного исследования Diabetes Control and Complications [10]. ДПН является микрососудистым осложнением СД 2-го типа, что обуславливает увеличение ее распространенности по мере течения заболевания [24]. Развитие ДПН у пациентов с СД происходит благодаря нескольким патогенетическим механизмам: длительное состояние гипергликемии наряду с генетическими и иммунными изменениями стимулируют оксидативный стресс и становятся триггерными факторами, приводящими к повреждению нервной ткани, сосудистых эндотелиальных, клубочковых, мезангиальных клеток, а также клеток сетчатки [36]. Электрофизиологические методы исследования могут помочь установить субклинические формы ДПН, при которых можно наблюдать уменьшение сенсорной и моторной проводимости нервной ткани у пациентов, страдающих СД в течение 5-10 лет [37].

Далее, при анализе уровня HbA1c среди участников исследования, было выявлено, что нецелевые уровни HbA1c в экспериментальной группе наблюдались чаще (12 пациентов, что соответствует 80,0%), тогда как в контрольной группе было 10 пациентов (66,7%) с декомпенсацией СД. Тем не менее, это различие не было статистически значимым ( $p = 0,682$ ). Полученные данные подтверждают результаты исследования, проведенного *Kiani et al.*, в котором также не было выявлено достоверной корреляции между уровнями HbA1c и распространенностью диабетической нейропатии [22]. Тем не менее, в исследовании *Kamran et al* была выявлена зависимость между уровнем HbA1c и развитием нейропатии у пациентов с СД. При этом, пациенты с HbA1c более 10 мг/дл имели больший риск развития нейропатии [38]. Также была выявлена зависимость между уровнем HbA1c и развитием других микрососудистых осложнений [38, 39]

По данным анализа групп пациентов на уровень мочевой кислоты, было выявлено, что в экспериментальной группе было 8 пациентов (53,3%) с гиперурикемией, тогда как в группе контроля была всего 4 пациента (26,7%) с повышенным уровнем мочевой кислоты сыворотки крови. Однако статистически значимой разницы получено не было ( $p = 0,136$ , отношение шансов = 3,143 (95% ДИ 0.681-14,503)). Показатель отношения шансов (ОШ) составил более 1, в связи с чем было сделано заключение, что высокий уровень мочевой кислоты сыворотки крови не

коррелирует с частотой развития диабетической периферической нейропатии при сахарном диабете 2-го типа. Результаты не соответствуют данным, полученным в ходе исследования *Rafie et al.*, в котором были исследованы 132 пациента с СД 2 типа в возрасте 45-80 лет, которые выявили корреляцию между гиперурикемией и развитием диабетической периферической нейропатией у пациентов с СД ( $p < 0,0001$ ) [40].

Несоответствие результатов нашего исследования и исследования *Rafie et al* может быть объяснено разными возрастными группами пациентов, включенных в исследование (40-60 лет и 40-80 лет, соответственно). С возрастом риск возникновения ДПН в целом возрастает. Так, в многоцентровом исследовании, проведенном в Великобритании, было выявлено, что распространенность диабетической периферической нейропатии увеличивалась с возрастом, начиная от 5% (3,1-6,9%) в возрастной группе 20-29 лет, заканчивая 44,2% (41,1-47,3%) в группе пациентов от 70 до 79 лет [27].

Наконец, в нашем исследовании было выявлено, что значимым фактором риска развития ДПН, является продолжительность СД 2 типа. В экспериментальной группе длительность СД 2 типа  $\geq 5$  лет встречалась значительно чаще, чем в контрольной группе ( $P < 0,001$ ).

Кроме того, в предыдущих исследованиях уже было высказано предположение о недостаточной корреляции между высокими уровнями мочевой кислоты сыворотки крови и диабетической периферической нейропатией с  $p = 0,509$  [18]. Статистически, точность данного исследования составила 30%, другими словами, существует 70%-ный шанс не найти существенной корреляции между высокими уровнями мочевой кислоты сыворотки крови и частотой развития ДПН.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании не было выявлено зависимости между высоким уровнем мочевой кислоты сыворотки крови и развитием ДПН у пациентов с СД 2 типа.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Конфликты интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Участие авторов.** DPS разработал исследование, составил рукопись и проанализировал данные; MB разработал и переработал рукопись; МН, Fi и Fa способствовали интерпретации данных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Melitus Tipe 2 di Indonesia*. Jakarta: Toko Teknologi; 2015.
2. PERKENI. *Konsensus Pengelolaan dan Pencegahan Diabetes Mellitus Tipe 2 di Indonesia 2006*. 2nd ed. Jakarta: Aksara Buana; 2007. Jakarta.
3. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, et al. Peripheral neuropathy is associated with increased serum levels of uric acid in type 2 diabetes mellitus. *Angiology*. 2011;62(4):291-295. doi: 10.1177/00033197110394164
4. Mehravaran H, Makvandi M, Samarbaft Zade A, et al. Association of Human Cytomegalovirus with Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's lymphomas. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(3):593-597. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.3.593
5. Veves A, Caselli A. *Micro- and Macrovascular Disease in Diabetic Neuropathy*. In: Veves A, Malik RA, editors. *Diabetic Neuropathy: Clinical Management*. Totowa: Humana Press; 2007. p. 259-274.
6. 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. doi: 10.1002/dmrr.2239
7. Feldman EL, Stevens MJ, Thomas PK, et al. A Practical Two-Step Quantitative Clinical and Electrophysiological Assessment for the Diagnosis and Staging of Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1994;17(11):1281-1289. doi: 10.2337/diacare.17.11.1281

8. Callaghan BC, Cheng HT, Stables CL, et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol.* 2012;11(6):521-534. doi: 10.1016/s1474-4422(12)70065-0
9. Kazamel M, Dyck PJ. Sensory manifestations of diabetic neuropathies: anatomical and clinical correlations. *Prosthet Orthot Int.* 2015;39(1):7-16. doi: 10.1177/0309364614536764
10. Tesfaye S. Epidemiology and etiology of diabetic peripheral neuropathies. *Adv Stud Med.* 2004;4(10G):S1014-1021.
11. Ito H, Abe M, Mifune M, et al. Hyperuricemia is independently associated with coronary heart disease and renal dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2011;6(11):e27817. doi: 10.1371/journal.pone.0027817
12. Yu S, Chen Y, Hou X, et al. Serum Uric Acid Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mol Neurobiol.* 2016;53(2):1045-1051. doi: 10.1007/s12035-014-9075-0
13. Chien KL, Chen MF, Hsu HC, et al. Plasma uric acid and the risk of type 2 diabetes in a Chinese community. *Clin Chem.* 2008;54(2):310-316. doi: 10.1373/clinchem.2007.095190
14. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship Between Serum Uric Acid Concentration and Insulin Resistance and Metabolic Syndrome. *Circulation Journal.* 2005;69(8):928-933. doi: 10.1253/circj.69.928
15. Kramer CK, von Muhlen D, Jassal SK, Barrett-Connor E. Serum uric acid levels improve prediction of incident type 2 diabetes in individuals with impaired fasting glucose: the Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1272-1273. doi: 10.2337/dc09-0275
16. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, et al. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol.* 2002;18(6):523-530. doi: 10.1023/a:1024600905574
17. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(9):1737-1742. doi: 10.2337/dc09-0288
18. Darsana IN. *Korelasi Positif Kadar Asam Urat Serum Tinggi Dengan Neuropati Diabetik Perifer Penderita DM Tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar.* Denpasar: Udayana University; 2014.
19. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis.* 5 ed. Jakarta: Sagung Seto; 2014.
20. Sastroasmoro S, Ismael S. *Dasar-Dasar Metodologi Penelitian Klinis.* 2 ed. Jakarta: Sagung Seto; 2002.
21. Fatimah RN. Diabetes Melitus Tipe 2. *J Majority* 2015;4(5):93-101.
22. Kiani J, Habibi Z, Tajziehchi A, et al. Association between serum uric acid level and diabetic peripheral neuropathy (A case control study). *Caspian J Intern Med.* 2014;5(1):17-21.
23. Katulanda P, Ranasinghe P, Jayawardena R, et al. The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;4(1):21. doi: 10.1186/1758-5996-4-21
24. Bansal D, Gudala K, Muthyala H, et al. Prevalence and risk factors of development of peripheral diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus in a tertiary care setting. *J Diabetes Investig.* 2014;5(6):714-721. doi: 10.1111/jdi.12223
25. Millan-Guerrero R, Trujillo-Hernandez B, Isais-Millan S, et al. H-reflex and clinical examination in the diagnosis of diabetic polyneuropathy. *J Int Med Res.* 2012;40(2):694-700. doi: 10.1177/147323001204000233
26. Lu B, Yang Z, Wang M, et al. High prevalence of diabetic neuropathy in population-based patients diagnosed with type 2 diabetes in the Shanghai downtown. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88(3):289-294. doi: 10.1016/j.diabres.2010.02.002
27. Fedele D, Comi G, Coscelli C, et al. A Multicenter Study on the Prevalence of Diabetic Neuropathy in Italy. *Diabetes Care.* 1997;20(5):836-843. doi: 10.2337/diacare.20.5.836
28. Yagihashi S, Mizukami H, Sugimoto K. Mechanism of diabetic neuropathy: Where are we now and where to go? *J Diabetes Investig.* 2011;2(1):18-32. doi: 10.1111/j.2040-1124.2010.00070.x
29. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol.* 2013;25(2):210-216. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835d951e
30. Hussain A, Hydrie MZI, Claussen B, Asghar S. Type 2 Diabetes and obesity: A review. *Journal of Diabetology* 2010;2(1):1-7-4.



31. Yaturu S. Obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Mellitus*. 2011;1(4):79-95. doi: 10.4236/jdm.2011.14012
32. Subbalakshmi N, Rao S, Adhikari P, Sheila RP. Influence of dyslipidemia on somatic neuropathy in type 2 diabetes mellitus. *Nitte University Journal of Health Science* 2013;3(3):25-30.
33. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia*. 2008;51(4):562-566. doi: 10.1007/s00125-007-0919-2
34. Mitchell BD, Hawthorne VM, Vinik AI. Cigarette Smoking and Neuropathy in Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 1990;13(4):434-437. doi: 10.2337/diacare.13.4.434
35. Fatkhur N. *Hubungan Antara Hiperglikemia, Usia Dan Lama Menderita Pasien Diabetes Dengan Angka Kejadian Neuropati Diabetika*. Yogyakarta: University of Muhammadiyah; 2012.
36. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL. Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. *Endocrine Reviews*. 2004;25(4):612-628. doi: 10.1210/er.2003-0019
37. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;328(23):1676-1685. doi: 10.1056/NEJM199306103282306
38. Aziz KMA. Association between high risk foot, retinopathy and HbA1c in Saudi Diabetic population. *Pak J Physiol* 2010;6(2):21-28.
39. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia*. 2009;52(7):1279-1289. doi: 10.1007/s00125-009-1360-5
40. Rafie S, Moqaddam MM, Tarahomi S, et al. The Comparison of Serum Uric Acid Level in Patients with Diabetic Neuropathy with Diabetics without Neuropathy. *Persian Journal of Medical Sciences*. 2016;3(1):109-113.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

\***Mudjiani Basuki**, MD, Neurologist, Staff of Department of Neurology; address: Mayjend Prof. Dr. Moestopo 6-8, Airlangga, Gubeng, Surabaya, 60285 Indonesia; e-mail: mudjianibasuki038@outlook.com

Deasy Putri Sukarno, MD, Resident in Department of Neurology; e-mail: dputrisukarno@gmail.com

Muhammad Hamdan, MD, Neurologist; Staff of Department of Neurology; e-mail: luki.hamdan@gmail.com

Fidiana, MD., Neurologist, Staff of Department of Neurology, Universitas Airlangga; e-mail: fidiana99@yahoo.fr

Fadil, MD., Neurologist, Staff of Department of Neurology; e-mail: fadil.neuro@gmail.com

#### ЦИТИРОВАТЬ:

Sukarno DP, Hamdan M, Fidiana, Fadil, Basuki M. Изучение влияния повышенного содержания мочевой кислоты в сыворотке крови на вероятность возникновения диабетической периферической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в госпитале Soetomo // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. xxx-xxx. doi: 10.14341/DM9590

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Sukarno DP, Hamdan M, Fidiana, Fadil, Basuki M. Correlation between High Serum Uric Acid Levels with Occurrence of Diabetic Peripheral Neuropathy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in Soetomo General Hospital. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):xxx-xxx. doi: 10.14341/DM9590