

Korelasi Kadar Asam Urat Serum dengan Keparahan Neuropati Perifer Diabetik

Correlation of serum uric acid level with severity of peripheral diabetic neuropathy

Lia Amalia*, Yudiyanta**, Indarwati Setyaningsih**

* Dinas Kesehatan Kabupaten Cilacap Jawa Tengah

** Departemen Neurologi FKMK UGM, Yogyakarta

ABSTRACT

Keywords:
uric acid serum,
peripheral diabetic
neuropathy severity,
NDS-INA

Diabetic neuropathy is the most common of chronic diabetes complication. Assessment and evaluation of the severity of diabetic neuropathy are needed in every patient with diabetic peripheral neuropathy. NDS-INA can be used to assess the severity of diabetic peripheral neuropathy. There was a relationship between serum uric acid levels and the incidence of diabetic peripheral neuropathy, but the correlation with the severity of neuropathy is unknown. This study aims to measure the correlation coefficient between serum uric acid levels and the severity of diabetic peripheral neuropathy as measured by NDS-INA.

This study was a cross-sectional study, the subjects of the study were patients with diabetic peripheral neuropathy in the neurology outpatient and ward RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta that fulfills inclusion and exclusion criteria. Subjects were examined for serum uric acid levels and NDS-INA assessment. Correlation between serum uric acid level, demographic and laboratory variables with NDS-INA score was done by Spearman correlation test followed by linear regression test.

There were 57 subjects, the mean serum uric acid level was 6.27 ± 1.77 ; mean NDS-INA score of 6.39 ± 2.12 and median 6 (4-10). Significant bivariate correlation test results were correlations between serum uric acid levels and NDS-INA scores ($r = 0.263$; $p = 0.048$), HbA1c levels with NDS-INA scores ($r = 0.322$; $p = 0.015$) and duration of DM with NDS-INA scores ($r = 0.311$; $p = 0.019$). In the multivariate test, HbA1c levels and DM duration were significantly correlated with the NDS-INA score (each $B = 0.355$; $p = 0.004$ and $B = 0.323$; $p = 0.011$), while serum uric acid levels did not show a significant correlation with the NDS-INA score ($B = 0.090$; $p = 0.481$).

In conclusion, there was no statistically significant positive correlation between serum uric acid levels and the severity of diabetic peripheral neuropathy based on NDS-INA.

ABSTRAK

Kata Kunci:
asam urat serum,
keparahan neuropati
perifer diabetik,
NDS-INA

Neuropati diabetik adalah komplikasi kronis diabetes yang paling banyak ditemui. Penilaian dan evaluasi keparahan neuropati diabetik diperlukan pada setiap pasien neuropati perifer diabetik. NDS-INA dapat digunakan untuk menilai derajat keparahan neuropati perifer diabetik. Terdapat hubungan antara kadar asam urat serum dengan kejadian neuropati perifer diabetik, namun korelasinya dengan tingkat keparahan neuropati belum diketahui. Penelitian ini bertujuan untuk mengukur koefisien korelasi antara kadar asam urat serum dengan keparahan neuropati perifer diabetik yang diukur dengan NDS-INA.

Penelitian ini merupakan penelitian cross sectional, subjek penelitian adalah pasien neuropati perifer diabetik di poliklinik Saraf dan bangsal perawatan Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Subjek dilakukan pemeriksaan kadar asam urat serum dan penilaian NDS-INA. Korelasi antara kadar asam urat serum, variabel demografi dan laboratorium dengan skor NDS-INA dilakukan dengan uji korelasi Spearman dilanjutkan uji regresi linier.

Didapatkan 57 subjek penelitian, rerata kadar asam urat serum $6,27 \pm 1,77$; rerata skor NDS-INA $6,39 \pm 2,12$ dan median 6 (4-10). Hasil uji korelasi bivariat yang signifikan adalah korelasi antara kadar asam urat serum dengan skor NDS-INA ($r = 0,263$; $p = 0,048$), kadar HbA1c dengan skor NDS-INA ($r = 0,322$; $p = 0,015$) dan durasi DM dengan skor NDS-INA ($r = 0,311$; $p = 0,019$). Pada uji multivariat, kadar HbA1c dan durasi DM berkorelasi signifikan dengan skor NDS-INA (masing-masing $B = 0,355$; $p = 0,004$ dan $B = 0,323$; $p = 0,011$), sementara kadar asam urat serum tidak menunjukkan korelasi yang signifikan dengan skor NDS-INA ($B = 0,090$; $p = 0,481$). Simpulan penelitian ini, tidak terdapat korelasi positif yang bermakna secara statistik antara kadar asam urat serum dengan keparahan neuropati perifer diabetik berdasarkan NDS-INA.

Correspondence:

Lia Amalia, email: alia_dr@yahoo.com

PENDAHULUAN

Neuropati perifer diabetik adalah komplikasi kronis diabetes yang paling banyak ditemui.^{1,2} Hingga saat ini, terdapat 2 alur pemikiran mengenai etiologi dan patogenesis neuropati perifer diabetik yaitu jalur metabolik dan vaskular. Studi akhir-akhir ini menunjukkan bahwa baik faktor interaksi metabolik maupun faktor vaskular terlibat dalam semua tingkat keparahan neuropati perifer diabetik.^{1,2} Penentuan dan evaluasi derajat keparahan neuropati yang dialami dianjurkan untuk setiap pasien neuropati perifer diabetik.² Derajat neuropati diabetik dapat diukur dengan menggunakan instrumen *Neuropathy Deficit Score* (NDS), *Neuropathy Symptom Score* (NSS), dan pemeriksaan elektrodagnostik.³

Keparahan neuropati bergantung pada beberapa faktor, seperti usia, durasi hiperglikemia, dislipidemia, hipertensi, merokok, peningkatan berat badan serta paparan agen neurotoksik seperti etanol. Akan tetapi, selain faktor-faktor ini dimungkinkan terdapat beberapa faktor lain yang mempengaruhi pola perjalanan dan presentasi klinis neuropati diabetik.⁴

Asosiasi bifasik menunjukkan asam urat berperan penting sebagai antioksidan namun asam urat juga berperan dalam mendorong terjadinya disfungsi endotel pada tingkat lebih lanjut.⁵ Sehubungan dengan komplikasi mikrovaskular diabetes, peran asam urat baik saat awal *onset* maupun pada progresivitas nefropati diabetik atau albuminaria telah ditunjukkan pada beberapa studi.^{4,6} Beberapa studi menunjukkan terdapat hubungan antara kadar asam urat serum dengan kejadian neuropati perifer pada pasien DM.^{4,7,8,9} Hasil studi meta-analisis menunjukkan hiperurisemia berhubungan dengan peningkatan risiko neuropati perifer pada pasien diabetes tipe 2 dan asam urat termasuk dalam patogenesis neuropati perifer diabetik, namun perannya terhadap progresivitas neuropati belum diketahui.⁹ Berdasarkan penelitian tersebut yang menyatakan perlunya penelitian lebih lanjut untuk menentukan peran asam urat terhadap perkembangan, progresivitas dan keparahan neuropati perifer diabetik maka dilakukan penelitian ini.

Penelitian ini bertujuan untuk mengukur koefisien korelasi antara kadar asam urat serum dengan keparahan neuropati perifer diabetik yang diukur dengan NDS-INA.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian analitik observasional, menggunakan rancangan potong lintang untuk mengetahui korelasi kadar asam urat serum dengan keparahan neuropati perifer diabetik pada pasien neuropati perifer diabetik di poliklinik Saraf dan bangsal perawatan Saraf RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Terdapat 57 subjek yang memenuhi kriteria inklusi yaitu penderita DM tipe 2 dengan neuropati perifer diabetik, laki-laki dan perempuan usia 20-≤70 tahun dan bersedia ikut dalam penelitian ini. Kriteria eksklusi yaitu penderita penyakit ginjal kronis (kreatinin >2mg/dL) dan penyakit hati kronis, memiliki penyakit lain/kondisi yang berkaitan erat dengan neuropati perifer, seperti HIV/AIDS, Morbus Hansen, NPB, kemoterapi, GBS, paparan toksin, pestisida, merkuri, timbal, organofosfat & alkoholisme, stroke, mengalami penyakit arteri perifer, konsumsi obat-obatan seperti tiazide, allopurinol dan estrogen. Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan dari Komite Etik Penelitian pada manusia, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada.

Subjek yang memenuhi kriteria di atas menjalani wawancara dan pengisian kuesioner, pemeriksaan tekanan darah, berat badan, tinggi badan, serta pemeriksaan keparahan neuropati perifer diabetik dengan NDS-INA. Rentang skor NDS-INA dari 3-10, semakin tinggi skor menunjukkan defisit neuropati semakin berat. Selanjutnya, dilakukan pemeriksaan laboratorium darah berupa kadar asam urat serum, kadar HbA1c, kolesterol total, trigliserida, LDL dan HDL.

Analisis data dan perhitungan statistik dilakukan secara komputerisasi. Analisis statistik secara bivariat untuk mengetahui signifikansi dan kekuatan korelasi kedua variabel, variabel bebas numerik menggunakan Pearson untuk variabel dengan distribusi data normal, atau Spearman untuk variabel dengan distribusi data tidak normal. Sedangkan untuk variabel bebas kategorik, analisis bivariat menggunakan *T test* untuk variabel dengan distribusi data normal, atau Mann Whitney untuk variabel dengan distribusi data tidak normal. Variabel yang pada analisis bivariat mempunyai nilai $p < 0,25$ kemudian dilakukan analisis multivariat regresi linier.

HASIL

Diperoleh 57 subjek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Pada karakteristik dasar subjek (Tabel 1) diperoleh rerata usia subjek adalah 59,84±5,58 tahun, terdiri atas 52,6% laki-laki dan 47,4% perempuan. Mayoritas subjek yaitu 70,2% memiliki riwayat hipertensi dan tidak memiliki riwayat merokok, yaitu sebanyak 78,8%. Rerata durasi DM subjek adalah 8,16±6,65 tahun. Didapatkan rerata IMT adalah 25,0±3,3 kg/m². Rerata kadar HbA1c subjek adalah 8,75±2,57%. Berdasarkan variabel profil lipid didapatkan rerata kadar kolesterol total 196,12±43,99 mg/dL, kadar LDL 137,46±45,01 mg/dL, kadar HDL 42,3±11,47 mg/dL dan kadar trigliserida 171,93±92,76 mg/dL. Rerata kadar asam urat serum adalah 6,27±1,77 mg/dL. Median NDS-INA yang diperoleh adalah 6 dengan rerata 6,39±2,12.

Tabel 1. Karakteristik dasar subjek penelitian

Variabel	n (%)	Rerata (SD)	Median (Min-Maks)
Usia		59,84±5,58	
Jenis Kelamin	Laki-laki 30 (52,6%) Perempuan 27 (47,4%)		
Riwayat Hipertensi	Ya 40 (70,2%) Tidak 17 (29,8%)		
Riwayat merokok	Ya 12 (21,1%) Tidak 45 (78,8%)		
Durasi DM		8,16±6,65	
Indeks Massa Tubuh		25,0±3,3	
HbA1c		8,75±2,57	
Kolesterol Total		196,12±43,99	
LDL		137,46±45,01	
HDL		42,3±11,47	
Trigliserida		171,93±92,76	
Asam Urat		6,27±1,77	
NDS-INA		6,39±2,12	6 (4-10)

Tabel 2. Analisis bivariat variabel bebas dengan skor NDS-INA

Variabel bebas	NDS-INA rerata±SD	n	r	p
Usia			0,056	0,681
Jenis kelamin	Laki-laki 6,47±2,330 Perempuan 5,48±2,914	30 27		0,425
Riwayat hipertensi	Ya 5,90±2,560 Tidak 6,24±2,905	40 17		0,705
Riwayat merokok	Ya 6,17±2,623 Tidak 5,96±2,680	12 45		0,399
HbA1c			0,322	0,015*
Durasi DM			0,311	0,019*
Indeks Massa Tubuh			0,141	0,297
Kolesterol Total			0,109	0,420
LDL			0,114	0,399
HDL			-0,211	0,116
Trigliserida			0,071	0,597
Asam urat			0,263	0,048*

r: koefisien korelasi

*bermakna statistik

Dari hasil analisis bivariat (Tabel 2), didapatkan kadar asam urat serum dengan skor NDS-INA menunjukkan korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah ($r=0,263$; $p=0,048$). Demikian juga durasi DM dengan skor NDS-INA ($r=0,311$; $p=0,019$), serta kadar HbA1c dengan skor NDS-INA ($r=0,322$; $p=0,015$). Sementara usia, jenis kelamin, riwayat hipertensi, riwayat merokok, IMT dan profil lipid tidak menunjukkan korelasi yang bermakna statistik dengan skor NDS-INA. Variabel-variabel yang memiliki korelasi dengan nilai $p<0,25$ dari analisis bivariat ini, kemudian dilakukan analisis multivariat regresi linier. Variabel tersebut terdiri atas kadar asam urat serum, kadar HbA1c, kadar HDL dan durasi DM.

Pada analisis multivariat (Tabel 3), didapatkan hanya durasi DM yang secara independen berkorelasi

Tabel 3. Analisis multivariat variabel bebas dengan skor NDS-INA

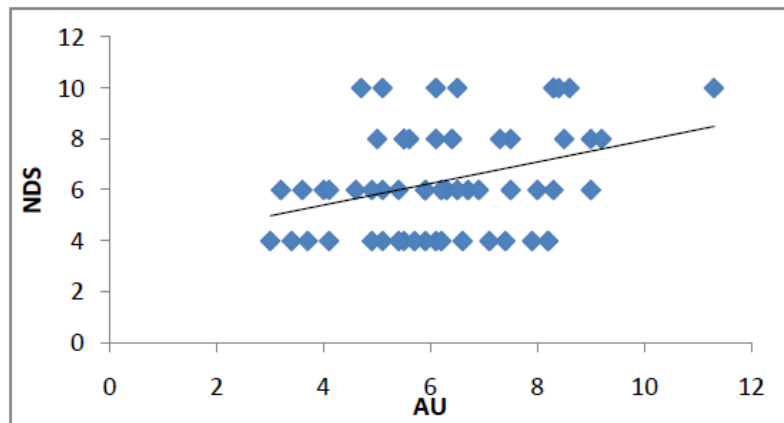
	B	B	p	95%CI
Konstanta	3,689			
Durasi DM	0,103	0,323	0,011*	0,026 - 0,180
HbA1c	0,293	0,355	0,004*	0,097 - 0,489
Asam urat	0,108	0,090	0,481	-0,200 - 0,416
HDL	-0,033	-0,178	0,177	-0,081 - 0,015

B: koefisien regresi

B: koefisien korelasi

*bermakna statistik

signifikan dengan skor NDS-INA ($B=0,323$; $p=0,011$) dan kadar HbA1c ($B=0,355$; $p=0,004$). Sementara kadar



Gambar 1. Scatter plot korelasi kadar asam urat serum dengan skor NDS-INA

asam urat serum dan kadar HDL secara independen tidak berkorelasi signifikan dengan skor NDS-INA (masing-masing $B = 0,090$; $p = 0,481$ dan $B = -0,178$; $p = 0,177$).

PEMBAHASAN

Analisis bivariat antara kadar asam urat serum dengan skor NDS-INA menunjukkan adanya korelasi positif dengan kekuatan korelasi lemah ($r = 0,263$; $p = 0,048$) (Tabel 2). Hal ini berarti semakin tinggi kadar asam urat serum maka akan semakin tinggi pula skor keparahan neuropati perifer diabetik, yang juga ditunjukkan oleh diagram *scatter plot* (Gambar 1). Penelitian sebelumnya oleh Darsana *et al.*⁸ menunjukkan adanya korelasi antara kadar asam urat dengan kejadian neuropati perifer diabetik, yang memperoleh bahwa kadar asam urat serum pada pasien DM dengan neuropati perifer diabetik signifikan lebih tinggi daripada pasien yang tidak mengalami neuropati perifer diabetik dengan kekuatan korelasi sedang dan arah korelasi positif ($r = 0,509$; $p < 0,001$). Papanas *et al.*⁷ dan Kiani *et al.*⁴ dari penelitiannya menyimpulkan bahwa terdapat hubungan antara kadar asam urat serum dengan kejadian neuropati perifer diabetik, di mana kadar asam urat serum pada subjek dengan neuropati perifer diabetik signifikan lebih tinggi dibanding pada subjek tanpa neuropati perifer diabetik. Demikian juga, Yu *et al.*⁹ menyimpulkan kadar asam urat serum merupakan faktor risiko yang dapat dimodifikasi, sehingga memungkinkan penurunan kadar asam urat sebagai pencegahan atau terapi untuk neuropati perifer diabetik, namun penelitian lebih lanjut diperlukan untuk tujuan ini.

Berdasarkan data studi klinis dan eksperimental, asam urat dikatakan memiliki peran ganda, sebagai pro- dan anti-oksidan.¹⁰ Berdasarkan perspektif patofisiologi, studi *in vitro* dan seluler menunjukkan bahwa akibat lingkungan mikro kimiawinya, asam urat dapat memunculkan sifat pro-oksidan atau efeknya

menurunkan produksi NO, seperti dijelaskan pada hubungan hiperurisemia dengan hipertensi, sindrom metabolik dan penyakit kardiovaskular. Oleh karena itu, asam urat merupakan molekul dengan efek metabolik dan biokimiawi yang kompleks yang tidak dapat dibedakan secara sederhana apakah ia molekul yang menguntungkan atau merugikan terlepas dari lingkungan mikro-kimiawinya.¹¹

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa asam urat aktif secara biologis dan dapat menstimulasi stres oksidatif, disfungsi endotel, inflamasi dan vasokonstriksi.^{12,13} Beberapa mekanisme patologis melalui disfungsi endotel serta agregasi dan adhesif platelet disimpulkan berhubungan dengan hiperurisemia. Asam urat yang menginduksi disfungsi endotel selanjutnya akan berkontribusi terhadap perkembangan neuropati diabetik. Paparan langsung sel endotel oleh asam urat akan menurunkan produksi NO basal maupun NO yang terstimulasi VEGF.^{11,12}

Neuropati perifer diabetik sendiri dihubungkan dengan konsekuensi dari disfungsi endotel yang terinduksi oleh hiperglikemia kronis, berakibat terganggunya vaskularisasi endoneurial, hipoksia dan iskemia. Suplai oksigen normal bersifat fundamental bagi semua jaringan, terganggunya vasodilasi seringkali berkaitan dengan krisis energi seluler dan peningkatan pemecahan nukleotida purin menjadi asam urat melalui *xanthine oxidoreductase*, di mana dalam kondisi fisiologis, enzim ini diperankan oleh bentuk dehidrogenase, namun selama hipoksia berkonversi menjadi bentuk oksidase. Tidak seperti dehidrogenase, *xanthine oxidase* (XOD) menghasilkan ROS yang dapat merusak fungsi relaksasi vaskular. Terlebih, telah dijelaskan sebelumnya, XOD berkaitan dengan kerusakan oksidatif pada diabetes seperti halnya pada sindrom metabolik dan komplikasi kardiovaskular.¹⁴

Defisit fungsional NO dan perubahan pada EDRF yang menghasilkan reaktivitas mikrovaskular dan

mikroangiopati struktural mengakibatkan semakin buruknya neuropati.¹⁵ Iskemia/reperfusi menyebabkan aktivasi poliol dan cedera jaringan semakin parah, selain itu saraf diabetik sendiri rentan terhadap iskemia, sehingga muncul perspektif bahwa iskemia terlibat dalam progresivitas, keparahan atau eksaserbasi neuropati. Berdasarkan kondisi anatomis ini, tampak bahwa cedera mikrovaskular adalah faktor yang paling mungkin yang mengakibatkan kehilangan serabut fokal dan akumulasinya menyebabkan kerusakan serabut difus pada neuropati aksonal distal dominan pasien diabetes. Tingkat perubahan mikroangiopati berkorelasi positif dengan hilangnya serabut saraf pada saraf diabetes.¹⁶

Berdasarkan hasil analisis multivariat, diperoleh bahwa durasi DM dan kadar HbA1c secara independen berkorelasi signifikan terhadap skor NDS-INA yang menggambarkan keparahan neuropati perifer diabetik. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin lama durasi DM atau semakin tinggi kadar HbA1c maka akan semakin berat tingkat keparahan neuropati perifer diabetik. Hal ini sesuai dengan penelitian EURODIAB yang menyatakan bahwa durasi DM dan kontrol glikemik merupakan faktor risiko utama neuropati perifer diabetik.^{17,18} Hasil penelitian Lee *et al.*¹⁹ menunjukkan bahwa di antara variabel-variabel klinis dan laboratoris, derajat hiperglikemia mencerminkan keparahan polineuropati dan meningkatkan risiko terjadinya polineuropati pada pasien DM lebih dari 5 kali lipat serta mempengaruhi keparahan neuropati perifer diabetik.

Sementara itu, setelah dilakukan penyesuaian dengan durasi DM, kadar HbA1c serta kadar HDL, kadar asam urat serum menunjukkan korelasi positif dengan skor NDS-INA namun tidak bermakna secara statistik. Dengan demikian, kadar asam urat serum bukan merupakan variabel independen dari skor NDS-INA, namun arah korelasi yang positif dapat menunjukkan bahwa kadar asam urat serum juga ikut mempengaruhi keparahan neuropati walaupun tidak secara independen dari durasi DM yang lama atau kadar HbA1c yang tinggi, demikian juga untuk kadar HDL serum.

SIMPULAN

Tidak terdapat korelasi positif yang bermakna secara statistik antara kadar asam urat serum dengan keparahan neuropati perifer diabetik berdasarkan NDS-INA. Akan tetapi, didapatkan arah korelasi positif antara kadar asam urat serum dengan keparahan neuropati perifer diabetik berdasarkan NDS-INA, sehingga kadar asam urat serum turut berpengaruh terhadap NDS-INA namun bukan sebagai variabel independen.

Keterbatasan

Penelitian ini hanya menunjukkan ada tidaknya korelasi, arah serta kekuatan korelasi pada satu waktu, namun tidak dapat menjelaskan hubungan sebab akibat antara variabel bebas dan variabel tergantung.

Direkomendasikan untuk melakukan pemeriksaan kadar asam urat serum terutama pada pasien neuropati perifer diabetik dengan durasi DM yang lama dan kontrol glikemik yang buruk. Diperlukan penelitian lanjutan dengan kombinasi penilaian klinis, pemeriksaan neurofisiologis dan aktivitas fungsional sehari-hari yang merupakan metode penilaian *severity* yang paling baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Callaghan BC, Cheng H, Stables CL, Smith AL, Feldman EL. Diabetic neuropathy: Clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurology*. 2012;11(6):521–534.
2. Tesfaye S, Boulton AJM, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P, et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285–2293.
3. Zamroni, Asmedi A, Nuradyo D. Uji Reliabilitas dan validitas Neuropathy Symptom Score (NSS) dan Neuropathy Deficit Score (NDS) sebagai Skor Diagnostik Neuropati Diabetik (Tesis). Yogyakarta: Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada; 2013.
4. Kiani J, Habibi Z, Tajziehchi A, Moghimbeigi A, Dehghan A, Azizkhani H. Association between serum uric acid level and diabetic peripheral neuropathy (A case control study). *Caspian J Intern Med*. 2014;5(1):17-21.
5. Lyngdoh T, Marques-Vidal P, Paccaud F, Preiseg M, Waeber G, Bochud M, et al. Elevated Serum Uric Acid Is Associated with High Circulating Inflammatory Cytokines in the Population-Based Colaus Study. *PLoS ONE*. 2011;6(5):1-8.
6. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, Dawsonc J, Dominiczak A, Kielstein JT, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *Journal of Hypertension*. 2015;33:1-15.
7. Papanas N, Katsiki N, Papatheodorou K, Demetriou M, Papazoglou D, Gioka T et al. Peripheral Neuropathy is Associated With Increased Serum Levels of Uric Acid in Type 2 Diabetes Mellitus. *Angiology*. 2011;62(4):291-295.
8. Darsana IN, Purwata TE, Purna Putra IGN. Korelasi positif kadar asam urat serum tinggi dengan neuropati

- diabetik perifer pada penderita DM tipe 2 di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Denpasar: Program Magister, Program Studi Ilmu Biomedik, Program Pascasarjana, Universitas Udayana; 2014.
9. Yu S, Chen Y, Hou X, Xu D, Che K, Li C, et al. Serum Uric Acid Levels and Diabetic Peripheral Neuropathy in Type 2 Diabetes: a Systematic Review and Meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2014;1-7.
 10. Kang D, Ha S. Uric Acid Puzzle: Dual Role as Anti-oxidant and Pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press*. 2014;12:1-6.
 11. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels?. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2014;18:1295-1306.
 12. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010;120(6):1791–1799.
 13. Kanbay M, Segal M, Afsar B, Hee Kang D, Iturbe BR, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*. 2014;99:759–766.
 14. Miric DJ, Kistic BM, Danic SF, Grbic R, Dragojevic I, Miric MB, et al. Xanthine Oxidase Activity in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Diabetic Peripheral Neuropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2016:1-7.
 15. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: Current perspective and future directions. *Pharmacological Research*. 2013;80:21–35.
 16. 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): 1-15.
 17. Smith AG, Singleton JR. Obesity and Hyperlipidemia are Risk Factors for Early Diabetic Neuropathy. *J Diabetes Complications*. 2013;27(5):436–442.
 18. Albers JW, Pop-Busui R. Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Emerging Treatments, and Subtypes. *Curr Neurol Neuroscience*. 2014;14(8):1-18.
 19. Lee JW, Jang S, Hwa Lee S, Seok Lee H. Correlation Between the Severity of Diabetic Peripheral Polyneuropathy and Glycosylated Hemoglobin Levels: A Quantitative Study. *Ann Rehabil Med*. 2016;40(2):263-270.