

**TESIS**

**PENENTUAN SKOR PREDIKTIF KEJADIAN NEUROPATI OTONOM  
KARDIOVASKULAR PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**



**BHARMATISNA ANGGAHARSYA NUGRAHA**

04072722125002

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA  
RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**2025**

**TESIS**

**PENENTUAN SKOR PREDIKTIF KEJADIAN NEUROPATI OTONOM  
KARDIOVASKULAR PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2**

**Diajukan untuk memenuhi salah satu syarat memperoleh gelar**

**Spesialis Neurologi pada**

**UNIVERSITAS SRIWIJAYA**



**BHARMATISNA ANGGAHARSYA NUGRAHA**

04072722125002

**PROGRAM STUDI DOKTER SPESIALIS NEUROLOGI  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS SRIWIJAYA**

**RSUP DR. MOHAMMAD HOESIN PALEMBANG**

**2025**

## HALAMAN PENGESAHAN

# PENENTUAN SKOR PREDIKTIF KEJADIAN NEUROPATI OTONOM KARDIOVASKULAR PADA PENDERITA DIABETES MELITUS TIPE 2

## TESIS

Diajukan untuk melengkapi salah satu syarat memperoleh gelar Dokter Spesialis  
Neurologi pada Program Pendidikan Dokter Spesialis-I Neurologi

Oleh :

**BHARMATISNA ANGGAHARSYA NUGRAHA**  
**04072722125002**

Palembang, Januari 2025

Pembimbing I



dr. H. M. Hasnawi Haddani, Sp.S (K)  
NIP. 196212017990021002

Pembimbing II



dr. Ratna Maila Dwi, Sp.PD, KEMD, FINASIM  
NIP. 196905172009122001

Pembimbing III



Dr. dr. Legiran, M.Kes  
NIP. 197211181999031002

Mengetahui,  
Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Sriwijaya



dr. Syarif Husin, M.S  
NIP. 196112091992031003

## HALAMAN PERSETUJUAN

Karya tulis ilmiah berupa Tesis dengan judul “Penentuan Skor Prediktif Neuropati Otonom Kardiovaskular Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2” telah dipertahankan di hadapan Tim Penguji Karya Tulis Ilmiah Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya pada tanggal 20 Januari 2025.

Palembang, 20 Januari 2025

Tim Penguji Karya tulis ilmiah berupa Tesis

Ketua :

1. dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S(K), FINA  
NIP. 198306282016071201

Anggota :

2. dr. H. M. Hasnawi Haddani, Sp.S (K)  
NIP. 196212011990021002
3. dr. Selly Marisdina, Sp.S (K), MARS  
NIP. 198211162010122001
4. dr. Henry Sugiharto, Sp.S (K)  
NIP. 198501012016011201
5. dr. Ratna Maila Dewi, Sp.PD, KEMD, FINASIM  
NIP. 196905172009122001
6. Dr. dr. Legiran, M.Kes  
NIP. 197211181999031002



Mengetahui,

Dekan Fakultas Kedokteran  
Universitas Sriwijaya



Kepala Program Studi Neurologi  
RSUP dr. Moh Hoesin Palembang

  
dr. Pinto Desti Ramadhoni, Sp.S(K), FINA  
NIP. 198306282016071201

## SURAT KETERANGAN PENGECEKAN SIMILARITY

Saya yang bertanda tangan di bawah ini

Nama : dr. Bharmatisna Anggaharsya Nugraha

NIM : 04072722125002

Prodi : Spesialis Neurologi

Menyatakan bahwa benar hasil pengecekan similarity Tesis yang berjudul Penentuan Skor Prediktif Kejadian Neuropati Otonom Kardiovaskular Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2 yang adalah 6 %

Dicek oleh operator\*<sup>(1)</sup> Dosen Pembimbing

2. UPT perpustakaan

Demikianlah surat keterangan ini saya buat dengan sebenarnya dan dapat saya pertanggungjawabkan

Palembang, Januari 2025

Menyetujui

Dosen Pembimbing

dr. H. M. Hasnawi Haddani SpS (K)  
NIP. 196212011990021002

Yang Menyatakan

dr. Bharmatisna Anggaharsya Nugraha  
NIM. 04072722125002

**\*Lingkari salah satu jawaban, tempat anda melakukan pengecekan Similarity**

## **KATA PENGANTAR**

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah SWT karena berkat izin-Nya lah penulis dapat menyelesaikan hasil Tesis dengan judul “*Penentuan Skor Prediktif Kejadian Neuropati Otonom Kardiovaskular Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2*” ini dengan baik. Adapun tujuan penyusunan hasil tesis ini adalah sebagai salah satu sarana pembelajaran dan sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Dokter Spesialis Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya/RSUP. Dr. Mohammad Hoesin Palembang.

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pembimbing yang telah bersedia meluangkan waktu untuk bertukar pikiran dengan penulis dan semua pihak yang telah membantu proses penyusunan hasil tesis ini.

Penulis sangat mengharapkan kritik dan saran untuk kemajuan penulisan selanjutnya dikarenakan masih ada keterbatasan dalam penyusunan hasil tesis ini. Semoga hasil tesis ini nantinya dapat bermanfaat bagi pembacanya, baik dalam bidang pelayanan, pendidikan, maupun penelitian.

Palembang, Januari 2025

Penulis

## DAFTAR ISI

Judul .....	i
Kata Pengantar .....	ii
Daftar Isi.....	iii
BAB I PENDAHULUAN .....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	3
2.1 Neuropati Diabetik.....	4
2.2 <i>Distal Symmetrical Polyneuropathy</i> .....	13
2.3 Faktor-faktor yang mempengaruhi <i>Distal Symmetrical Polyneuropathy</i> . .	17
2.4 Neuropati Otonom Kardiovaskular.....	20
2.5 Faktor-faktor yang mempengaruhi Neuropati Otonom Kardiovaskular.....	25
2.6 Ankle brachial index dan Diabetik Neuropati.....	27
2.7 Sympathetic Skin Response.....	28
2.8 Skor Prediksi Neuropati Otonom Kardiovaskular .....	31
2.6 Kerangka Teori.....	34
2.7 Kerangka Konsep.....	35
BAB III METODE PENELITIAN.....	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN .....	52
DAFTAR PUSTAKA.....	71
LAMPIRAN .....	76

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Neuropati diabetik merupakan terminologi yang mencakup spektrum sindrom klinis dan subklinis dengan karakteristik berupa kerusakan difus atau fokal pada serabut saraf somatik perifer atau otonom yang diakibatkan oleh diabetes melitus. Sindrom ini secara umum dibagi menjadi dua kategori yaitu neuropati difus dan fokal. Neuropati difus seperti *distal symmetrical polineuropathy* dan neuropati otonom diabetik, yang sering ditemui, biasanya kronik, dan seringkali progresif. Neuropati fokal jarang ditemui, biasanya bersifat akut dan *self limited*<sup>1</sup>

Neuropati otonom pada pasien diabetes mempengaruhi sistem saraf otonom yang mempengaruhi sistem pencernaan, sistem kardiovaskular dan sistem urogenital. Neuropati otonom kardiovaskular (NOK) adalah komplikasi serius dan umum dari diabetes melitus yang sering tidak dikenali. Prevalensinya bervariasi antara 1-90% pada DM tipe 1 dan 20-73 % pada DM tipe 2, tergantung dari kriteria diagnostik yang digunakan, usia pasien, dan durasi diabetes. Neuropati otonom kardiovaskular sering bersifat asimtomatik tetapi sering juga dikaitkan dengan peningkatan kematian kardiovaskular dan merupakan penyebab disfungsi jantung seperti *silent myocardial ischemia, coronary artery disease* dan beberapa gejala klinis, termasuk takikardia saat istirahat, intoleransi olahraga, hipotensi postural, iskemia, kardiomiopati, dan ketidakstabilan perioperatif. Deteksi sedini mungkin neuropati otonom kardiovaskular akan sangat bermanfaat untuk mengurangi berbagai komplikasi tersebut pada penderita diabetes melitus<sup>2</sup>

Ada beberapa faktor risiko yang berperan penting dalam munculnya neuropati otonom kardiovaskular meliputi usia, jenis kelamin, durasi diabetes, kontrol gula darah, hipertensi, dislipidemia, obesitas atau indeks massa tubuh, dan merokok. Intervensi kendali faktor risiko akan sangat bermanfaat untuk mengurangi risiko terjadinya neuropati otonom kardiovaskular<sup>3</sup>

Deteksi dini Neuropati otonom kardiovaskular sangat penting dilakukan. *Cardiovascular Autonomic Reflex Test (CART)* merupakan baku emas tes klinis untuk diagnosis neuropati otonom kardiovaskular. Tes CART ini terbagi menjadi tes yang digunakan untuk menilai respon parasimpatis jantung yaitu respon denyut jantung



terhadap napas dalam, manuver valsava, dan perubahan denyut jantung saat berdiri kemudian tes yang digunakan untuk menilai fungsi simpatis jantung yaitu respon tekanan darah sistolik terhadap perubahan ortostatik dan respon tekanan darah diastolik terhadap kontraksi isometrik<sup>3</sup>. CART memerlukan peralatan khusus seperti EKG, Manometer, Tensimeter, dan handgrip dynamometer. CART juga memerlukan waktu yang lama untuk dilakukan dan tidak familiar atau cukup sulit dilakukan oleh kebanyakan tenaga medis. Oleh karena itu untuk membantu dalam deteksi dini Neuropati otonom kardiovaskular sehingga lebih praktis dan lebih cepat dilakukan maka perlu dibuat skor prediktif untuk kejadian Neuropati otonom kardiovaskular berdasarkan faktor-faktor resiko kejadian NOK. Berdasarkan latar belakang tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian tentang skor prediktif kejadian neuropati otonom kardiovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Bagaimana skor prediktif kejadian neuropati Otonom Kardiovaskular Pada Penderita Diabetes Melitus Tipe 2

## **1.2. Tujuan Penelitian**

### **1.2.1 Tujuan Umum**

Menentukan skor prediktif kejadian neuropati otonom kardiovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2

### **1.2.2 Tujuan Khusus**

1. Mengidentifikasi karakteristik penderita diabetes melitus tipe 2 yang mengalami neuropati otonom kardiovaskular di poliklinik neurologi RSUP M Hoesin Palembang.
2. Mengidentifikasi Faktor-faktor yang mempengaruhi kejadian Neuropati Otonom Kardiovaskular (NOK) pada penderita diabetes melitus tipe 2 di poliklinik neurologi RSUP M Hoesin Palembang.
3. Membuat skor prediktif kejadian neuropati otonom kardiovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2 berdasarkan faktor-faktor resiko yang

mempengaruhi kejadian NOK.

4. Menentukan sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan SSR (sympathetic skin response) dalam mendiagnosis Neuropati Otonom Kardiovaskular
5. Menentukan sensitivitas dan spesifisitas kombinasi skor prediktif kejadian NOK dan pemeriksaan SSR dalam mendiagnosis Neuropati Otonom Kardiovaskular.

### **1.3. Manfaat Penelitian**

#### **1.3.1 Manfaat dalam bidang klinis**

Melalui penelitian ini diharapkan hasil penelitian ini dapat menjadi acuan bagi tenaga medis dalam deteksi dini neuropati otonom kardiovaskular pada penderita diabetes melitus tipe 2 sehingga dapat membantu dalam upaya pencegahan komplikasi yang lebih berat.

#### **1.3.2 Manfaat dalam bidang akademik**

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan mengenai deteksi dini Neuropati otonom kardiovaskular pada penderita DM tipe 2.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Edwards, J. L., Vincent, A. M., Cheng, H. T. & Feldman, E. L. Diabetic neuropathy: Mechanisms to management. *Pharmacology and Therapeutics* vol. 120 1–34 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2008.05.005> (2008).
2. Agashe, S.; Petak, S. Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus. *Method. Debakey Cardiovasc. J.*14, 251–256 (2018).
3. Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, Andersen H, Lauritzen T, Jørgensen ME, et al. Risk Factors for the Presence and Progression of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Type 2 Diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 41(12): 2586–94 (2018).
4. Charnogursky, G., Lee, H. & Lopez, N. Diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* **120**, 773–785 (2014).
5. Sytze Van Dam, P., Cotter, M. A., Bravenboer, B. & Cameron, N. E. Pathogenesis of diabetic neuropathy: Focus on neurovascular mechanisms. *Eur J Pharmacol* **719**, 180–186 (2013).
6. Feldman, E. L., Nave, K. A., Jensen, T. S. & Bennett, D. L. H. New Horizons in Diabetic Neuropathy: Mechanisms, Bioenergetics, and Pain. *Neuron* vol. 93 1296–1313 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.02.005> (2017).
7. Pop-Busui, R. *et al.* Diabetic neuropathy: A position statement by the American diabetes association. *Diabetes Care* **40**, 136–154 (2017).
8. Tesfaye, S. *et al.* Diabetic neuropathies: Update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* **33**, 2285–2293 (2010).
9. Perkins, B. & Bril, V. Electrophysiologic testing in diabetic neuropathy. *Handb Clin Neurol* **126**, 235–248 (2014).
10. Himeno, T., Kamiya, H. & Nakamura, J. Lumos for the long trail: Strategies for clinical diagnosis and severity staging for diabetic polyneuropathy and future directions. *Journal of Diabetes Investigation* vol. 11 5–16 Preprint at <https://doi.org/10.1111/jdi.13173> (2020).
11. Liu, X., Xu, Y., An, M. & Zeng, Q. The risk factors for diabetic peripheral neuropathy: A meta-analysis. *PLoS One* **14**, (2019).

12. Gogia, S. & Rao, C. Prevalence and risk factors for peripheral neuropathy among type 2 diabetes mellitus patients at a tertiary care hospital in coastal Karnataka. *Indian J Endocrinol Metab* **21**, 665–669 (2017).
13. Liu, J. *et al.* Risk Factors for Diabetic Peripheral Neuropathy, Peripheral Artery Disease, and Foot Deformity Among the Population With Diabetes in Beijing, China: A Multicenter, Cross-Sectional Study. *Front Endocrinol (Lausanne)* **13**, (2022).
14. Cho, Y. N. *et al.* The role of insulin resistance in diabetic neuropathy in Koreans with type 2 diabetes mellitus: A 6-year follow-up study. *Yonsei Med J* **55**, 700–708 (2014).
15. Clair, C., Cohen, M. J., Eichler, F., Selby, K. J. & Rigotti, N. A. The Effect of Cigarette Smoking on Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med* **30**, 1193–1203 (2015).
16. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes* 5(1): 17-39 (2014)
17. Spallone, V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: What is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes and Metabolism Journal* vol. 43 3–30 Preprint at <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0259> (2019).
18. Balcioglu, A. S. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* **6**, 80 (2015).
19. Kempler, M. *et al.* Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy, the handgrip test and ambulatory blood pressure monitoring parameters: Are there any diagnostic implications? *J Clin Med* **9**, 1–12 (2020).
20. Serhiyenko, V. A. & Serhiyenko, A. A. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factors, diagnosis and treatment. *World J Diabetes* **9**, 1–24 (2018).
21. Memon, A. Cardiac autonomic neuropathy in type 2 diabetes mellitus using Bellavere's score system. *Int. J. Health Sci. (Qassim)* 11(5), 26 (2017).
22. Bhuyan, A., Baro, A., Sarma, D. & Choudhury, B. A study of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A Northeast India experience. *Indian J Endocrinol Metab* **23**, 246 (2019).
23. Migisha, R. *et al.* Prevalence and correlates of cardiovascular autonomic neuropathy among patients with diabetes in Uganda: A hospital-based cross-sectional study. *Glob Heart* **15**, (2020).
24. Braffett, B. H. *et al.* Risk factors for diabetic peripheral neuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology

- of Diabetes interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* **69**, 1000–1010 (2020).
25. Zoppini G , Cacciatori V , Raimondo D , et al. Prevalence of cardiovascular autonomic neuropathy in a cohort of patients with newly diagnosed type 2 diabetes: the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS). *Diabetes Care* .;38(8):1487–1493 (2015).
  26. Soyoye, et al. Prevalence and Correlates of Peripheral Arterial Disease in Nigerians with Type 2 Diabetes. *Adv Med* 2016:1 (2016).
  27. Ogbera AO, Adeleye O, Solagberu B, Azenabor A. Screening for peripheral neuropathy and peripheral arterial disease in persons with diabetes mellitus in a Nigerian University Teaching Hospital. *BMC Res Notes* 8(1):533, (2015).
  28. Nichols, G. A. Abstract 407: The Association Between Diabetic Peripheral Neuropathy and Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 34, suppl 1 A407 (2014).
  29. Vetrugno R., Liguori R., Cortelli P., Montagna P. Sympathetic skin response: basic mechanisms and clinical applications. *Clin Auton Res.* 13:256-270 (2003).
  30. Cavaliere S, Bertini G, Cossu C. Maria bastianelli, comparison of Sympathetic Skin Response (SSR) between electrical and acoustic stimuli in a healthy pediatric population. *Pediatr Rep.* 13:520–529.(2021).
  31. R, Ravindran, Saraswati Iyer, and Deshpande Mangala. “The Role of Sympathetic Skin Response in Assessing Autonomic Function in Normal Adults”. *International Journal of Clinical and Biomedical Research* 2,1-6 (2023).
  32. Eslahi A, Farpour H, Hosseini A, Ahmed F, Chowdhury U, Nikbakht HA. Evaluation of the Sympathetic Skin Response in Men with Chronic Prostatitis: A Case-Control Study. *Res Rep Urol.*12:239–45 (2020).
  33. Al-Moallem MA, Zaidan RM, Alkali NH. The sympathetic skin response in diabetic neuropathy and its relationship to autonomic symptoms. *Saudi Med J.*29(4):568–72 (2008).
  34. Lin X, Chen C, Liu Y, et al. Peripheral nerve conduction and sympathetic skin response are Reliable Methods to Detect Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Front Endocrinol.* 12:709114.(2021).
  35. Xiaoli Ge, Shu-Ming Pan, Fangfang Zeng, et al. A Simple Chinese Risk Score Model for Screening Cardiovascular Autonomic Neuropathy. *PLoS ONE.* 9 : 3, p.e89623. (2014)

36. Mozania et al. Distal Symmetric and Cardiovascular Autonomic Neuropathies in Brazilian Individuals with Type 2 Diabetes Followed in a Primary Health Care Unit: A Cross-Sectional Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17(9), 3232 (2020).
37. Ketut S, Pande D, Semadi, Siswadi M, Kuswardhani RAT. Age is an Important Risk Factor for Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases. *IntechOpen*.13 (2012).
38. Ciarambino T, Crispino P, Leto G, Mastrolorenzo E, Para O, Giordano M. Influence of Gender in Diabetes Mellitus and Its Complication. *Int J Mol Sci*.23(16):1–13 (2022).
39. Schlesinger S, Herder C, Kannenberg JM, Huth C, Carstensen-Kirberg M, Rathmann W, et al. General and abdominal obesity and incident distal sensorimotor polyneuropathy: insights into inflammatory biomarkers as potential mediators in the KORA F4/FF4 cohort. *Diabetes Care* 42:240-7 (2019).
40. Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism Linking Diabetes Mellitus and Obesity. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther.* 7:587–91 (2014).
41. Yao, X., Zhang, J., Zhang, X. et al. Age at diagnosis, diabetes duration and the risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Frontiers in Endocrinology*, 14 (2023).
42. Bello A, Biliaminu S, Wahab K, Sanya E. Distal symmetrical polyneuropathy and cardiovascular autonomic neuropathy among diabetic patients in Ilorin: prevalence and predictors. *Niger Postgrad Med J*.26(2): 123-128.(2019).
43. Butler A.E., English E., Kilpatrick E.S., Östlundh L., Chemaitelly H.S., Abu-Raddad L.J., Alberti K.G.M.M., Atkin S.L., John W.G. Diagnosing type 2 diabetes using Hemoglobin A1c: A systematic review and meta-analysis of the diagnostic cutpoint based on microvascular complications. *Acta Diabetol*.58:279–300 (2021).
44. Chen, YY, Lin, YJ, et al. The Impact of Diabetes Mellitus and Corresponding HbA1c Levels on the Future Risks of Cardiovascular Disease and Mortality: A Representative Cohort Study in Taiwan. *PLoS ONE*, 10(4), 1–12.(2015).
45. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes – mechanisms, management, and clinical considerations. *Circulation*. 133 (24):2459–502 (2016).
46. Abdissa D, Hirpa D. Dyslipidemia and its associated factors among adult diabetes outpatients in West Shewa zone public hospitals, Ethiopia. *BMC Cardiovascular Disorders* 22(1): 39 (2022).

47. Ahmmed, M. S., Shuvo, S. D., Paul, D. K., Karim, M. R., Kamruzzaman, M., Mahmud, N., & Elahi, M. T. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among newly diagnosed type-2 diabetes mellitus (T2DM) patients in Kushtia, Bangladesh. *PLOS Glob Public Health*, 1:12 (2021).
48. Tadesse K, Amare H, Hailemariam Tet al.. Prevalence of hypertension among patients with type 2 diabetes mellitus and its socio demographic factors in Nigist Ellen Mohamed Memorial Hospital Hosanna, Southern Ethiopia. *J Diabetes Metab* ;9(4):4–10 (2018).
49. Haile TG, Mariye T, Tadesse DB, et al. Prevalence of hypertension among type 2 diabetes mellitus patients in Ethiopia: a systematic review and meta-analysis. *Int Health* 15: 235–241 (2023).
50. Noubiap, J.J, Nansseu, J.R, Endomba, F.T, Ngouo, A, Nkeck, J.R, Nyaga, U.F., Bigna, J.J, et al. Active Smoking among People with Diabetes Mellitus or Hypertension in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 9:588.(2019).
51. Roderick P, Turner V, Readshaw A, et al. The global prevalence of tobacco use in type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 154: 52–65 (2019).
52. Dhumad MM, Hamdan FB, Khudhair MS, Al-Matubsi HY. Correlation of staging and risk factors with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type II diabetes mellitus. *Sci Rep*.11:3576 (2021).
53. Fleischer J, Yderstraede K, Gulichsen E, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy is associated with macrovascular risk factors in type 2 diabetes: new technology used for routine large-scale screening adds new insight. *J Diabetes Sci Technol*. 8(4): 874-880.(2014).
54. Karthikeyan A, Manjunath P, Latha A and Sultana S (2023) Prevalence of cardiac autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Family Medicine and Primary Care* 12(9):p 2070-2074 (2023).
55. Nayak, U. B., Acharya, V., Jain, H., & Lenka, S. Clinical assessment of the autonomic nervous system in diabetes mellitus and its correlation with glycemic control. *Indian Journal of Medical Sciences*, 67(1),13-22 (2013).
56. Lin X, Chen C, Liu Y, et al. Peripheral nerve conduction and sympathetic skin response are Reliable Methods to Detect Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. *Front Endocrinol*. 12:709114.(2021).