



Neuropati Otonom Kardiovaskuler pada Diabetes

Eva Christine Saragih

RSU HKBP Balige, Sumatera Utara, Indonesia

ABSTRAK

Neuropati otonom kardiovaskuler adalah komplikasi diabetes melitus yang umum namun sering tersembunyi padahal dapat mengancam jiwa. Deteksi awal dan diagnosis neuropati otonom kardiovaskuler pada pasien diabetes dapat dengan metode sederhana penilaian variabilitas denyut jantung. *Cardiovascular Autonomic Reflex Test* (CART) adalah baku emas uji diagnosis neuropati otonom kardiovaskuler. Kontrol glikemik sangat penting untuk pencegahan dan penanganan neuropati ini.

Kata kunci: Diabetes, neuropati otonom

ABSTRACT

Cardiovascular autonomic neuropathy is a common and underdiagnosed complication of diabetes mellitus with potential serious life-threatening prognosis. Early detection and diagnosis can be done with simple method of heart rate variability measurement. Cardiovascular Autonomic Reflex Test (CART) is the gold standard diagnostic test. Glycemic control is very important to prevent and to manage this disease.

Eva Christine Saragih. Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes

Keywords: Autonomic neuropathy, diabetes

PENDAHULUAN

Diabetes melitus mengenai paling sedikit 8,5% populasi global, yakni sekitar 422 juta penduduk dunia.¹ Diabetes menyebabkan komplikasi pada banyak organ tubuh dan dapat meningkatkan risiko kematian dini. Komplikasi tersebut termasuk serangan jantung, *stroke*, gagal ginjal, amputasi kaki, kebutaan, dan kerusakan saraf.²

Neuropati merupakan komplikasi utama diabetes dan berperan penting pada morbiditas dan mortalitas.³ Neuropati diabetik secara klasik didefinisikan sebagai "tanda dan/atau gejala disfungsi saraf perifer pada pasien diabetes setelah menyingkirkan penyebab lain".³ Saraf sensorik, motorik, dan otonom dapat terlibat, sering bersamaan. Neuropati otonom diabetes termasuk kelompok polineuropati simetris generalisata.³

Neuropati otonom kardiovaskuler merupakan neuropati otonom yang meliputi kerusakan serabut saraf jantung dan pembuluh darah, menyebabkan abnormalitas kontrol laju jantung dan dinamika vaskuler. Bentuk neuropati ini sering diabaikan meskipun menimbulkan komplikasi serius.² Gejalanya

berupa takikardia istirahat, ortostasis, intoleransi latihan, masalah kardiovaskuler intraoperasi, *silent myocardial infarction*, hingga kematian mendadak.⁴ Beban neuropati otonom kardiovaskuler akan makin meningkat seiring bertambahnya jumlah penderita diabetes. Neuropati otonom kardiovaskuler memiliki pengaruh prognostik penting dari segi mortalitas dan morbiditas kardiovaskuler.⁵

EPIDEMIOLOGI

Prevalensi neuropati otonom kardiovaskuler dilaporkan berkisar 1,6% hingga 90%, bervariasi menurut metode diagnostik yang digunakan, populasi penelitian, dan tingkat penyakit.² Durasi diabetes adalah faktor independen untuk berkembangnya neuropati otonom kardiovaskuler tanpa dipengaruhi oleh tipe diabetes.² Neuropati ini ditemukan pada sekitar 7% pasien diabetes tipe 1 ataupun tipe 2 pada awal diagnosis, dan diperkirakan risikonya meningkat per tahun sekitar 6% pada pasien diabetes tipe 1 dan 2% pada pasien diabetes tipe 2.²

Kontrol glikemik buruk adalah risiko utama neuropati otonom kardiovaskuler.²

Neuropati otonom kardiovaskuler juga tidak terpisahkan dari polineuropati distal simetris, mikroangiopati, dan makroangiopati.⁴ Beberapa penelitian melaporkan kaitan penting faktor risiko kardiovaskuler, seperti tekanan darah sistolik, kadar trigliserida, indeks massa tubuh, dan merokok terhadap perkembangan neuropati otonom kardiovaskuler.³ Neuropati otonom kardiovaskuler juga dapat muncul pada pasien intoleransi glukosa terganggu, resistensi insulin, atau sindrom metabolik.⁴

PATOGENESIS

Neuropati otonom kardiovaskuler dihasilkan oleh interaksi kompleks meliputi beberapa mekanisme dan jalur yang mengarah pada iskemia dan akhirnya kematian sel saraf. Penyebab utama proses patogenik tersebut adalah hiperglikemia.^{2,6,7} Hiperglikemia menyebabkan stres oksidatif dan produk-produk glikosilasi lanjut yang toksik menyebabkan perubahan fungsi mitokondria, permeabilitas membran, dan fungsi endotel. Jalur-jalur berbeda ini menyebabkan perubahan ekspresi gen, faktor-faktor transkripsi, disrupsi beberapa fungsi sel, dan komunikasi antar sel dan matriks sekelilingnya.²

Alamat Korespondensi email: evasaragihsaragih@gmail.com



Neuropati lebih dahulu mempengaruhi serabut saraf terpanjang, sehingga manifestasi awal neuropati otonom kardiovaskuler pada diabetes terkait dengan kerusakan nervus vagus, yang bertanggung jawab untuk 75% aktivitas parasimpatetik.^{6,7} Kerusakan ini menyebabkan takikardia istirahat sebab tonus simpatetik menjadi lebih dominan. Takikardia tersebut akan hilang dalam beberapa tahun karena kerusakan serabut saraf simpatetik.⁶ Denervasi simpatetik bermula di apeks jantung dan berlanjut menuju basis jantung dengan peningkatan risiko aritmia jantung.^{7,8} Kerusakan progresif keseimbangan otonom diperlihatkan oleh gejala intoleransi latihan, hipotensi ortostatik, dan reduksi variabilitas denyut jantung (*heart rate variability/HRV*) lebih jauh. Persepsi nyeri kardiak sering berkurang karena terlibatnya serabut saraf sensorik, membuat pasien rentan mengalami *silent ischemia* dan *silent myocardial infarction*.⁶

MANIFESTASI KLINIS

1. Gangguan variabilitas laju jantung (*heart rate variability/HRV*)

Variabilitas laju jantung adalah variasi fisiologi interval antar denyut jantung, diregulasi oleh interaksi tonus simpatetik dan parasimpatetik.⁶ Variabilitas laju jantung pada individu normal memiliki variabilitas beat to beat yang tinggi dan berfluktuasi pada pernapasan, yakni meningkat pada inspirasi dan menurun pada ekspirasi.⁷ Abnormalitas variabilitas laju jantung adalah temuan awal pada neuropati otonom kardiovaskuler.⁴ Pada neuropati otonom kardiovaskuler variabilitas laju jantung menjadi berkurang.⁷ Hal ini tampak pada tahap subklinis dan dapat dideteksi melalui respirasi dalam.⁶

2. Takikardia istirahat

Takikardia istirahat dan laju jantung menetap (*fixed heart rate*) adalah temuan lanjut pada pasien diabetes dengan gangguan nervus vagus. Laju denyut jantung istirahat berkisar dari 90-100 kali/menit, dapat meningkat hingga 130 x/menit. Denyut jantung menetap yang tidak responsif terhadap olahraga moderat, stres, atau tidur mengindikasikan denervasi jantung hampir lengkap.⁴

3. Intoleransi latihan

Disfungsi otonom mengganggu toleransi latihan dan menyebabkan berkurangnya respons laju jantung, tekanan darah, dan *cardiac output* terhadap latihan. Pasien

diabetes yang diduga mengalami neuropati otonom kardiovaskuler harus menjalani *stress test* sebelum menjalani program olahraga. Untuk menghindari tingkat intensitas olahraga yang berbahaya, pasien neuropati otonom kardiovaskuler harus mengandalkan perasaan akan usaha yang mereka keluarkan, bukan laju denyut jantung.⁷

4. Hipotensi ortostatik

Hipotensi ortostatik ialah berkurangnya tekanan darah sistolik setidaknya 20 mm/Hg (setidaknya 30 mmHg pada pasien hipertensi) atau berkurangnya tekanan darah diastolik 10 mm/Hg sebagai respons terhadap perubahan posisi dari berbaring ke berdiri. Hipotensi ortostatik berkembang sebagai konsekuensi denervasi saraf vasomotor aferen simpatetik, khususnya pada pembuluh darah splanknik.⁶ Gejala hipotensi ortostatik berupa kepala terasa ringan, kelemahan, *dizziness*, gangguan penglihatan, dan pada kasus parah, sinkop saat berdiri.⁷ Hal ini dapat mengganggu kualitas hidup atau menyebabkan cedera serius akibat jatuh walaupun beberapa pasien dapat asimtomatik. Hipotensi ortostatik juga dapat dipicu oleh beberapa jenis obat yang digunakan bersamaan seperti: vasodilator, diuretik, *phenothiazine*, insulin, dan antidepresan trisiklik.⁶

5. *Silent myocardial ischaemia/infarct*

Penyakit jantung koroner adalah komplikasi mayor diabetes. Bukti klinis tipikal neuropati otonom kardiovaskuler adalah *silent myocardial ischaemia*.² Tampilan infark miokard tanpa nyeri pada pasien neuropati otonom kardiovaskuler dapat berupa diaphoresis, sesak napas, *fatigue*, *lightheadedness*, jantung berdebar-debar, konfusi akut, gangguan pencernaan, mual, dan muntah.⁶ Variasi gejala ini dapat oleh persepsi ambang nyeri yang berbeda, denervasi sensorial sekunder akibat neuropati otonom, dan penyangkalan psikologis.⁶ Kurangnya apresiasi nyeri iskemik dapat menunda diagnosis. Prevalensi *silent myocardial ischaemia* lebih tinggi pada pasien diabetes.⁴ Pada studi Framingham, angka infark miokard yang tidak disadari adalah 39% pada pasien diabetes dan 22% pada pasien non-diabetes.⁴ Infark miokard cenderung lebih luas dan berat pada pasien diabetes.⁶ Pemeriksaan fungsi otonom harus dilakukan pada penilaian risiko penyakit arteri koroner pada pasien diabetes.^{4,6}

6. Kematian mendadak

Neuropati otonom kardiovaskuler dihubungkan dengan risiko aritmia maligna dan kematian mendadak yang lebih tinggi.² Berbagai penelitian menunjukkan tingkat mortalitas antara 16% dan 50% pada pasien yang mengalami neuropati kardiak otonom dan diabetes tipe apapun, seringkali akibat kematian mendadak. Hasil penelitian *The European Diabetes Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (EURODIAB IDDM) Complication Study* yang dikutip oleh Pop-Busui menyebutkan adanya kaitan antara gangguan variabilitas denyut jantung dengan pemanjangan interval QT terkoreksi.⁶ Pemanjangan interval QT disebut sebagai faktor predisposisi aritmia maligna dan kematian mendadak.² Di sisi lain, *silent ischaemia* berat atau infark miokard dapat memicu aritmia yang mengancam jiwa dan kematian mendadak.²

7. Kardiomiopati diabetes

Kardiomiopati diabetes didefinisikan sebagai abnormalitas miokard struktural dan fungsional tanpa penyakit arteri koroner, hipertensi, atau penyakit katup jantung.⁶ Karakternya berupa disfungsi diastolik. Mekanisme penyebabnya adalah hipertrofi ventrikel kanan, lipotoksitas miokardial, meningkatnya stress oksidatif, kematian sel, fibrosis intersisial dan perivaskuler, perubahan metabolisme substrat dan energi miokardial, penggunaan substrat yang berubah, dan disfungsi mitokondria.⁶ Pada neuropati otonom kardiak, peningkatan awal respons simpatetik memicu sistem renin-angiotensin-aldosteron dan meningkatkan denyut jantung, volume sekuncup, dan resistensi vaskuler perifer.⁶

DIAGNOSIS

Variabilitas denyut jantung dan tekanan darah dapat memberikan data fungsi saraf simpatetik dan parasimpatetik jantung dan berguna dalam praktik klinis.⁶

Pemeriksaan variabilitas denyut jantung/*heart rate variability* (HRV) merupakan cara non-invasif dan objektif yang paling umum untuk menilai fungsi otonom jantung.⁵ Pemeriksaan dilakukan dengan merekam elektrokardiogram saat pasien bernapas dalam, berdiri, dan melakukan manuver Valsalva. Analisis HRV memungkinkan pengukuran komponen parasimpatetik dan simpatetik secara independen.⁶



Pop-Busui mengutip hasil penelitian Ewing, *et al.* (1970) yang menemukan 5 uji sederhana terhadap variasi perubahan R-R untuk identifikasi neuropati otonom kardiak, yakni: (1) respons denyut jantung terhadap respirasi, yang menilai sinus aritmia denyut ke denyut selama ekspirasi dan inspirasi dalam (rasio E: I); (2) respons denyut jantung terhadap berdiri, dikenal sebagai rasio 30 : 15, yakni rasio interval R-R terpanjang (antara denyut 20 ke 40) terhadap interval R-R terpendek (antara denyut 5 ke 25); (3) maneuver Valsalva, mengukur respons denyut jantung selama dan setelah peningkatan tekanan intratoraks dan intraabdomen yang diprovokasi ; (4) pengukuran tekanan darah ortostatis, yang menilai fluktuasi tekanan darah terhadap perubahan postur yang dimediasi oleh barorefleksi; dan (5) respons tekanan darah terhadap latihan isometrik, yaitu peningkatan tekanan darah diastolik akibat kontraksi otot kontinu menggunakan dinamometer genggam. Uji pertama dan kedua mencerminkan fungsi parasimpatetik, uji 4 dan 5 mencerminkan fungsi simpatetik. Walaupun rasio Valsalva lebih mewakili aktivitas parasimpatetik, perubahan otonomik yang dihasilkannya rumit melibatkan komponen parasimpatetik dan simpatetik.⁶ Manuver Valsalva harus dihindari pada pasien retinopati proliferasi karena peningkatan tekanan intraokular dihubungkan dengan sedikit risiko perdarahan intraokular atau dislokasi lensa.⁹

CARDIAC AUTONOMIC REFLEX TEST (CART)

American Diabetes Association menjabarkan *cardiac autonomic reflex test* (CART) tervalidasi

dan merekomendasikannya untuk diagnosis neuropati kardiak otonom (Tabel).^{6,9}

Cardiac autonomic reflex test adalah baku emas tes klinis untuk diagnosis neuropati otonom kardiak.⁹ Cukup 1 nilai CART abnormal untuk diagnosis kemungkinan atau awal neuropati otonom kardiak.⁹ Menurut *Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group*, kriteria diagnostik neuropati otonom kardiovaskuler dibagi sebagai berikut: satu tes positif adalah diagnosis neuropati otonom kardiovaskuler tahap awal; dua atau tiga tes positif diperlukan untuk diagnosis neuropati otonom kardiovaskuler definitif; adanya hipotensi ortostatik bersama salah satu kriteria lain didefinisikan sebagai neuropati otonom kardiovaskuler berat.⁹

SKRINING

Skrining neuropati otonom kardiak dengan CART perlu dilakukan pada pasien diabetes tipe 2 asimtomatik pada saat diagnosis ditegakkan dan pasien diabetes tipe 1 setelah 5 tahun menderita penyakit, khususnya pada pasien yang lebih berisiko karena riwayat kontrol glikemik yang buruk, atau adanya faktor risiko kardiovaskuler mayor (hipertensi, dislipidemia, dan merokok), atau adanya komplikasi makro- atau mikroangiopati.⁹

ALAT-ALAT DIAGNOSIS LAIN

Metode lain dalam penelitian adalah evaluasi scintigraphic persarafan simpatetik jantung; mikroneurografi; aliran neurovaskuler menggunakan laser Doppler non-invasif; dan sensitivitas barorefleksi. Walaupun uji-uji tersebut dapat menilai komponen simpatetik,

namun tidak dapat memberi informasi tahap awal neuropati otonom kardiovaskuler.⁶

TATALAKSANA

1. Kontrol glikemik dan intervensi risiko multifaktorial

American Diabetes Association merekomendasikan kontrol glukosa optimal sesegera mungkin untuk mencegah neuropati otonom kardiovaskuler pada pasien diabetes mellitus tipe 1, dan juga merekomendasi pendekatan multifaktorial untuk mencapai kadar gula darah target dan kontrol faktor risiko lain pada pasien diabetes melitus tipe 2.⁹ Metformin memiliki efek menguntungkan terhadap keseimbangan simpatovagal yang disebabkan oleh penurunan kadar asam lemak bebas dan resistensi insulin.⁵ Pada *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT),¹⁰ penelitian intensif terapi insulin pada pasien diabetes tipe 1 mengurangi insidens neuropati otonom kardiovaskuler hingga 53% dibandingkan dengan terapi konvensional. Pada penelitian *Steno 2*,¹¹ intervensi risiko kardiovaskuler multifaktorial mengurangi kemajuan atau perkembangan neuropati otonom kardiovaskuler pada pasien diabetes tipe 2 dengan mikroalbuminuria.

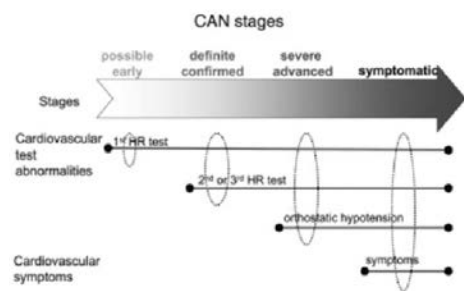
2. Modifikasi gaya hidup

Modifikasi gaya hidup meliputi nutrisi rasional, tingkat aktivitas optimal serta koreksi obesitas. Beberapa jenis diet, seperti diet rendah lemak, diet Mediterranean, diet salmon, diet lemak moderat dengan pistachio, menunjukkan pengaruh baik terhadap variabilitas denyut jantung, baik dalam jangka pendek maupun jangka panjang.⁵ Pasien neuropati otonom kardiovaskuler harus menghindari aktivitas

Tabel. *Cardiac autonomic reflex test* (CART) ⁶

Test	Technique	Normal response and values
Beat-to-beat HRV	With the patient at rest and supine, heart rate is monitored by ECG while the patient breathes in and out at 6 breaths per minute, paced by a metronome or similar device	A difference in heart rate of > 15 beats per minute is normal and < 10 beats per minute is abnormal. The lowest normal value for the expiration-to inspiration ratio of the R-R interval decreases with age: age 20-24 yr, 1.17; 25-29, 1.15; 30-34, 1.13; 35-39, 1.12; 40-44, 1.10; 45-49, 1.08; 50-54, 1.07; 55-59, 1.06; 60-64, 1.04; 65-69, 1.03; and 70-75, 1.02 Normally, a tachycardia is followed by reflex bradycardia.
Heart rate response to standing	During continuous ECG monitoring, the R-R interval is measured at beats 15 and 30 after standing	The 30:15 ratio should be > 1.03
Heart rate response to the Valsalva maneuver	The subject forcibly exhales into the mouthpiece of a manometer to 40 mmHg for 15 s during ECG monitoring	Healthy subjects develop tachycardia and peripheral vasoconstriction during strain and an overshoot bradycardia and rise in blood pressure with release. The normal ratio of longest R-R to shortest R-R is > 1.2
Systolic blood pressure response to standing	Systolic blood pressure is measured in the supine subject. The patient stands and the systolic blood pressure is measured after 2 min	Normal response is a fall of < 10 mmHg, borderline fall is a fall of 10-29 mmHg and abnormal fall is a decrease of > 30 mmHg with symptoms
Diastolic blood pressure response to isometric exercise	The subject squeezes a handgrip dynamometer to establish a maximum. Grip is then squeezed at 30% maximum for 5 min	The normal response for diastolic blood pressure is a rise of > 16 mmHg in the other arm

HRV: Heart rate variability; ECG: Electrocardiogram.



Gambar. Tingkatan neuropati otonom kardiovaskuler.⁹

fisik intensitas tinggi, kecuali dengan persetujuan dokter. Mereka juga harus menghindari aktivitas fisik pada lingkungan panas atau dingin sebab dehidrasi dapat terjadi jika termoregulasi terganggu.³ Uji stres jantung harus dilakukan sebelum memulai program latihan olahraga.⁴

3. Terapi berdasarkan konsep patogenesis
Hanya sedikit data farmakoterapi berorientasi patogenesis pada neuropati otonom kardiovaskuler. Penelitian *randomized controlled phase II* antioksidan *alpha lipoic acid*, vitamin E, dan *C-peptide* menunjukkan efek menguntungkan terhadap variabilitas denyut jantung.⁹

4. Modulasi farmakologik tonus otonomik
Sejumlah obat dapat mengurangi tonus otonomik dengan mengurangi variabilitas denyut jantung dengan konsekuensi efek potensi proaritmia.⁹ *Beta-blocker* kardioselektif dapat digunakan untuk terapi takikardia istirahat akibat neuropati otonom kardiovaskuler.⁹ Penambahan spironolakton pada enalapril, furosemid, dan digoksin pada gagal jantung memperbaiki keseimbangan simpatovagal. Penghambat *angiotensin-converting enzyme* (ACE) quinapril meningkatkan variabilitas denyut jantung total dan memperbaiki keseimbangan

parasimpatetik/simpatetik pada pasien neuropati ringan, namun tidak pada kondisi lanjut.⁴

5. Terapi simptomatik hipotensi ortostatik
Terapi hipotensi ortostatik hanya jika bergejala untuk meminimalkan gejala postural, tidak untuk mencapai normotensi.⁹ Langkah pertama adalah identifikasi penyebab lain hipotensi ortostatik dan menghindarinya jika mungkin. Pasien perlu mendapat edukasi strategi perilaku seperti langkah gerakan bertahap jika mengubah postur, latihan isotonik ringan, posisi tidur *head-up*, *physical counter-manoevres* (misalnya menyilangkan kaki, berjongkok, membungkuk, dan menegangkan otot), menggunakan kursi lipat portabel, meningkatkan konsumsi garam dan cairan bila tidak ada kontraindikasi, minum air dengan cepat, dan menghindari makanan tinggi karbohidrat.⁹ Garmen elastis dapat digunakan pada tungkai dan perut.⁹

Bila cara-cara tersebut gagal, terapi farmakologis dapat diberikan. *Midodrine*, suatu agonis selektif *alpha 1 adrenergic perifer*, merupakan obat lini pertama yang bekerja melalui efek vasokonstriksi arteriol dan venokonstriksi pembuluh kapasitas.⁹ Dosis harus individual (dosis 10 mg 2 hingga 4 kali per hari), dengan dosis pertama sebelum bangun, penggunaan dihindari beberapa jam sebelum tirah baring terencana, khususnya pada pasien yang terbukti mengalami *supine hypertension*. Obat *9-alpha-fluorohydrocortisone* adalah pilihan lain yang bekerja melalui efek retensi garam, efek konstriksi langsung pembuluh darah yang terdenervasi parsial, dan peningkatan muatan air pada pembuluh darah. Dosis inisial 0,05 – 0,1 mg per hari

dengan titrasi individual mulai 0,1-0,3 mg per hari.⁹ Eritropoetin dapat digunakan untuk menaikkan tekanan darah dengan cara: (1) meningkatkan jumlah sel darah merah dan volume darah sentral, (2) mengoreksi anemia yang sering menyertai neuropati otonom kardiovaskuler berat, (3) efek neurohumoral pada dinding pembuluh darah dan regulasi tonus vaskuler.⁹ Eritropoetin dapat diberikan pada pasien diabetes dengan hemoglobin di bawah 11 g/dL secara subkutan atau intravena dengan dosis 25-75 U/kg tiga kali/minggu dengan target hemoglobin 12 g/dL.

Terapi lain meliputi: (1) *desmopressin acetate*, analog vasopressin untuk mengoreksi poliuria nokturnal dan hipotensi ortostatik di pagi hari, (2) analog somatostatin yang dapat menghambat pelepasan peptide gastrointestinal vasoaktif, meningkatkan *cardiac output*, dan meningkatkan resistensi vaskuler lengan dan splanknik, (3) kafein, dan (4) *acarbose*, keduanya berguna mengurangi hipotensi postprandial pada kegagalan otonomik.⁹

SIMPULAN

Neuropati otonom kardiovaskuler adalah salah satu komplikasi diabetes yang sering tersembunyi, berkaitan erat dengan peningkatan morbiditas dan mortalitas. Perlu dilakukan deteksi neuropati otonom kardiovaskuler pada semua pasien diabetes. Pemeriksaan CART merupakan baku emas untuk diagnosis. Pencegahan dan penanganan meliputi kontrol glikemik dan faktor risiko multifaktorial, modifikasi gaya hidup, obat, dan terapi simptomatik hipotensi ortostatik.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global report on diabetes [Internet]. 2016. [cited 2019 Apr 3]. Available from: www.who.int/diabetes/global-report/en/
2. Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: Why should cardiologist care about that? *J Diabetes Res*. 2017; doi:10.1155/2017/5374176
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Cardiac autonomic neuropathy: Risk factor, diagnosis, and treatment. *World J Diabetes*. 2017;9(1):1-24. doi: 10.4239/wjd.v9.i1.1
4. Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*. 2007; 115:387-397. doi:10.1161/circulationaha.106.634949
5. 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 Metab J*. 2019;43(1):3-30 doi:10.4093/dmj.2018.0259
6. Balcioglu AS, Muderrisoglu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: Clinical manifestation, cardiovascular consequences, diagnosis, and treatment. *World J Diabetes* 2015;6(1):80-91
7. Pop-Busui R. Cardiac autonomic neuropathy: A clinical perspective. *Diabetes Care*. 2010;33(2):434-41
8. Vinik AI, Erbas T, Casellini CM. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation, and cardiovascular disease. *J Diabetes Investig*. 2013;4(1):4-18
9. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, Bernardi L, Frontoni S, Pop-Busui R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: Clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011;27(7):639-53. doi:10.1002/dmrr.1239
10. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416-23
11. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:580-91