Scientific Journal
Available Online at : https://journal.scientic.id/index.php/sciena/issue/view/2

Karakteristik Faktor- faktor Risiko Terjadinya Neuropati Diabetik pada Pasien Diabetes Melitus tipe 2 di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020

Suharni[1*], Diba Triulandari Kusnadi[2], Aryaldy Zulkarnaini[3]

[1]Departemen Biokimia dan Biologi Molekuler Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah
[2]Program Studi Sarjana Kedokteran Universitas Baiturrahmah
[3]Departemen Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Baiturrahmah
[*]**Email:** suharni.tanjung@gmail.com

Abstrak

Pendahuluan: Neuropati diabetik merupakan komplikasi tersering pada pasien diabetes melitus Tipe 2. Indonesia berada dalam urutan ke 6 dari 10 negara dengan penderita diabetes melitus terbesar. DM tipe II adalah penyakit yang ditandai dengan kadar gula darah yang tinggi. Kadar gula darah yang meningkat dalam waktu yang lama akan merusak pembuluh saraf tepi sehingga proses pengiriman sinyal antara sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi terganggu. Gangguan ini disebut dengan neuropati diabetik **Tujuan penelitian:** untuk mengetahui karakteristik faktor-faktor risiko terjadinya neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di RSI Siti Rahmah tahun 2019-2020. **Metode:** Penelitian deskriptif observasional dengan metode pengumpulan data bersifat retrospektif. Populasi yaitu pasien diabetes melitus tipe 2 dengan komplikasi neuropati di RSI Siti Rahmah Padang tahun 2019-2020 yang memiliki berkas rekam medis lengkap dan tidak memiliki riwayat stroke dan trauma kepala dengan sampel 52 pasien. Pengambilan sampel dari data rekam medis RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020. **Hasil:** Analisis data univariat dengan program SPSS versi 16.0. Usia terbanyak yaitu kategori 56-65 tahun (lansia akhir) sebanyak 24 pasien (46,2%), jenis kelamin terbanyak yaitu kategori perempuan sebanyak 36 pasien (69,2%), Lama menderita DM terbanyak yaitu ≥5 tahun sebanyak 28 pasien (53,8%) dan berdasarkan status hipertensi terbanyak yaitu dengan hipertensi sebanyak 27 pasien (51,9%). **Kesimpulan:** Identifikasi berbagai faktor risiko dapat menurunkan kejadian neuropati diabetik.

Kata kunci -- Neuropati diabetik, diabetes melitus tipe 2, faktor risiko

Abstract

Introduction: *Diabetic neuropathy is the most common complication in patients with type 2 diabetes melitus. Type II diabetes mellitus is a disease characterized by high blood sugar levels. Increased blood sugar levels for a long time will damage the peripheral nerve vessels and cause the process of sending signals between the central nervous system and the peripheral nervous system is disrupted. This disorder is known as diabetic neuropathy. Identification of risk factors can decrease the incidence of diabetic neuropathy* ***Aims:*** *to determine characteristic risk factors for diabetic neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients at RSI Siti Rahmah Padang in 2019-2020.* ***Method:*** *This research is an observational descriptive study with etrospective data collection methods.. The population is diabetes melitus type 2 patients with neuropathic complications at Siti Rahmah Padang Hospital in 2019-2020 who have complete medical records and no history of head trauma and stroke with a sample of 52 patients. Sampling from the medical record data of the Siti Rahmah Padang Hospital in 2019-2020.* ***Results:*** *Univariate data analysis with SPSS version 16.0 program. The highest age was in the 56-65 year category (late elderly group) with 24 patients (46.2%), the highest gender was in the female with 36 patients (69.2%), Based on long suffering from diabetes most common is ≥ 5 years, namely 28 patients (53,8%) and based on hypertension state most common is with hypertension, namely 27 patients (51,9%) .****Conclusion:*** *Identification of risk factors can decrease the incidence of diabetic neuropathy*

Keywords *-- diabetic neuropathy, diabetes mellitus type 2, Risk factors*

I. PENDAHULUAN

Diabetes Melitus (DM) merupakan suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-keduanya.[1] DM masih menjadi salah satu masalah kesehatan terpenting di dunia, tidak hanya di negara maju akan tetapi juga di negara berkembang. Prediksi dari *International Diabetes Federation* (IDF) juga menjelaskan bahwa di tahun 2019, perkiraan orang dengan DM di umur 65-99 tahun adalah 135,6 juta. Angka kejadian orang dengan DM di umur 65- 99 tahun akan menjadi 195,2 juta di tahun 2030 dan 276,2 juta di 2045. Indonesia berada dalam urutan ke 6 dari 10 negara dengan penderita diabetes melitus terbesar dengan prevalensi 8,9 – 11,1 % setelah negara China, India, Amerika Serikat, Brazil, dan Mexico. [2]

Angka kejadian DM meningkat baik di negara maju maupun negara berkembang. Estimasi penderita diabetes melitus di Indonesia pada tahun 2000 adalah 8,4 juta penduduk dan diperkirakan akan meningkat pada tahun 2030 menjadi 21,3 juta jiwa. DM berada dalam urutan ke 4 penyakit kronik di Indonesia berdasarkan hasil prevalensi nasional.[3] Kadar gula darah yang meningkat dalam waktu yang lama akan merusak pembuluh saraf tepi sehingga proses pengiriman sinyal antara sistem saraf pusat dan sistem saraf tepi terganggu. Gangguan ini disebut dengan neuropati perifer diabetik dan hampir 30% penderita DM mengalami neuropati.[4] DM dapat menimbulkan berbagai macam komplikasi. Salah satu komplikasi dari DM adalah neuropati diabetik. Neuropati diabetik didefinisikan sebagai "terjadinya gejala dan/atau tanda terjadinya disfungsi saraf perifer pada pasien dengan diabetes tanpa diketahui nya penyebab lain".

Prevalensi diabetik neuropati tinggi pada pasien dengan diabetes melitus tipe 2. Penelitian Diabetes di *Yoth Study*, menyebutkan neuropati diabetik terjadi pada 26 % pasien dengan DM Tipe 2.[5] Neuropati diabetik terjadi karena terganggunya fungsi saraf dan kematian sel yang diakibatkan karena stress oksidatif dan inflamasi. Hiperglikemia, displipidemia, dan resistensi insulin sangat berkontribusi dalam disregulasi dari jalur metabolik yang secara kolektif menyebabkan ketidakseimbangan redoks mitokondria. Hal ini menyebabkan hilangnya simpanan energi aksonal dan kerusakan aksonal, yang menyebabkan terjadinya neuropati diabetik.[6]

Lamanya menderita diabetes dan level haemoglobin A1c (HbA1c) merupakan faktor utama terjadinya neuropati diabetik. Selain dua faktor utama ini, biasanya juga diikuti oleh faktor metabolik lain yang berhubungan dengan terjadinya neuropati diabetik, khususnya pada DM Tipe 2, antara lain resistensi insulin dan hipertensi.[6] Berdasarkan latar belakang di atas dan juga belum adanya penelitian terkait di Kota Padang peneliti tertarik untuk meneliti lebih lanjut mengenai "Karakteristik faktor-faktor risiko terjadinya neuropati diabetik pada pasien diabetes melitus tipe 2 di poliklinik penyakit dalam RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020"

II. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif observasional kategorik dengan rancangan retrospektif. Sampel penelitian adalah pasien DM Tipe II dengan komplikasi neuropati diabetik periode 2019-2020. Teknik pengambilan data yaitu data rekam medis pasien. Pengambilan Sampel pada penelitian ini menggunakan teknik total sampling dengan jumlah sampel sebanyak 52 orang. Populasi pada penelitian ini yaitu pasien diabetes melitus tipe II dengan komplikasi neuropati diabetik yang berobat di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020. Kriteria inklusi adalah pasien diabetes melitus tipe II dengan komplikasi neuropati diabetik yang berobat ke RSI Siti Rahmah Padang tahun 2019-2020 dan memiliki

rekam medis lengkap, sedangkan kriteria ekslusi adalah pasien yang memiliki riwayat trauma kepala dan stroke, dan pasien DM Tipe 1, Tipe Gestasional dan Tipe Lain. Variabel yang dikumpulkan yaitu usia, jenis kelamin, lama menderita DM dan status hipertensi. Setelah data terkumpul, dicatat dan diedit dilakukan analisis deskriptif dengan menggunakan SPSS 16.0.

III. HASIL

Tabel 1. Distribusi frekuensi Karakteristik pasien berdasarkan usia

Usia	n	%
36-45 tahun	5	9,6
46-55 tahun	18	34,6
56-65 tahun	24	46,2
>65 tahun	5	9,6
Total	**52**	**100%**

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus dengan komplikasi neuropati diabetik berdasarkan usia yang terbanyak adalah kategori usia 56-65 tahun yaitu 24 orang (46.2%).

Tabel 2. Distribusi frekuensi Karakteristik pasien berdasarkan jenis kelamin

Jenis Kelamin	n	%
Perempuan	36	69,2
Laki-laki	16	30,8
Total	**52**	**100%**

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus dengan komplikasi neuropati diabetik berdasarkan jenis kelamin yang terbanyak adalah perempuan yaitu 36 orang (69,2%).

Tabel 3. Distribusi frekuensi Karakteristik pasien berdasarkan kadar HbA1C

Lama Menderita DM	n	%
< 5 tahun	24	46,2
≥ 5 tahun	28	53,8
Total	**52**	**100%**

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus dengan komplikasi neuropati diabetik berdasarkan lama menderita DM terbanyak adalah ≥ 5 tahun sebanyak 28 orang (53,8%).

Tabel 4. Distribusi frekuensi Karakteristik pasien berdasarkan status hipertensi

Status Hipertensi	n	%
Ada	27	51,9
Tidak	25	48,1
Total	**30**	**100%**

Distribusi frekuensi pasien diabetes melitus dengan komplikasi neuropati diabetik berdasarkan status hipertensi terbanyak adalah dengan hipertensi sebanyak 27 orang (51,9%).

IV. PEMBAHASAN

Usia terbanyak pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi neuropati di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020 yaitu kategori usia 56-65 tahun yaitu sebanyak 24 orang (46,2%). Usia 56-65 tahun merupakan usia dimana terjadi penurunan kelenturan pembuluh darah yang akan menyebabkan menurunnya vaskularisasi jaringan-jaringan tubuh. Semakin meningkat usia seseorang akan terjadi ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem penangkal radikal bebas dan perbaikan tubuh. Bertambahnya produksi ROS *(Reactive Oxygen Species)* yang disebabkan oleh kondisi hiperglikemia dan proses bertambahnya usia dapat mempengaruhi progresivitas pada pasien DM.[7] Selain, terjadinya ketidakseimbangan antara produksi radikal bebas dengan sistem penangkalnya, pada proses penuaan juga terjadi penurunan kapasitas perbaikan dari sel- sel tubuh .[8]

Paparan ROS terhadap mitokondria sel secara progresif dapat menginduksi disfungsi mitokondria, degenerasi aksonal, dan juga neuropati. Mitokondria memiliki peranan penting terhadap kelangsungan hidup sel dan juga apoptosis. ROS juga mengurangi produksi dari *axon neurotrophic factor* (IGF-1, IGF-II, NGF, and NT-3), yang selanjutnya akan menganggu kemampuan neuron untuk beregenerasi.[9] Selain itu, dengan pertambahan usia dapat terjadi disfungsi mitokondria, dimana disfungsi dari

mitokondria ini akan menyebabkan penurunan sensitivitas insulin dan juga kematian dari sel beta pancreas.[10]

Jenis kelamin terbanyak pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi neuropati di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020 yaitu kategori perempuan yaitu sebanyak 36 orang (69,2%). Hormon estrogen yang bersirkulasi pada wanita yang di produksi oleh seks gonad dan sinyal dari *estrogen receptors (ER)* memiliki peran protektif dalam perkembangan penyakit diabetes. Selain itu, estrogen telah terbukti memiliki efek pro dan anti-inflamasi, dan ER akan menghadirkan sel imun (*antigen presenting cell (APC)* dan sel T). Reseptor ini telah terbukti memodulasi respon imun, yang dapat berkontribusi pada perlindungan organ-organ tubuh selama dalam keadaan hiperglikemia. Pada wanita dengan usia lanjut akan mengalami penurunan dari fungsi hormone estrogen.[11] Selain itu, pada perempuan cenderung lebih berisiko dikarenakan indeks masa tubuh besar, sindrom siklus haid dan juga saat *menopause* yang menyebabkan lemak mudah menumpuk, dimana keadaan tersebut akan menghambat pengangkutan glukosa kedalam sel dan selanjutnya akan menyebabkan keadaan hiperglikemia.[12]

Perbedaan hormon pada wanita dan pria mempengaruhi terhadap timbulnya komplikasi neuropati. Tingginya kadar estrogen pada wanita dapat menganggu penyerapan iodium yang berperan dalam pembentukan mielin saraf.[13] Testosterone yang tinggi pada laki-laki dikaitkan dengan rendahnya risiko terkena diabetes. Hal ini karena peran protektif yang dimainkan oleh testosterone pada pankreas. Dalam kondisi glukotoksisitas, kadar testosterone yang tinggi cenderung menurunkan apoptosis pada sel pancreas.[14] Pada wanita usia tua, efek menopause dapat menyebabkan perubahan dalam sekresi insulin, sensitivitas insulin dan efektivitas glukosa yang selanjutnya apabila tidak ada kontrol glukosa yang baik dapat menyebabkan komplikasi lanjutan. Saat menopause akan terjadi defisiensi estradiol pada wanita, dimana defisiensi estradiol dapat menyebabkan peningkatan risiko diabetes.[15]

Lama menderita DM terbanyak pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi neuropati di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020 yaitu kategori ≥5 tahun sebanyak 28 pasien (53,8%). Proses terjadinya komplikasi neuropati umumnya progresif. Kadar gula darah yang tinggi dalam waktu yang cukup lama akan mengakibatkan afinitas *aldose reduktase* meningkat yang selanjutnya akan menyebabkan peningatan dari produksi sorbitol. Penumpukan sorbitol selanjutnya akan meningkatkan aktivitas jalur poliol yang kemudian menyebabkan perubahan pada jaringan saraf, yang nantinya bermanifestasi menurunnya sensitivitas pada kaki pasien.[16] Sorbitol tidak melewati membran sel dan terakumulasi secara intraseluler di jaringan saraf sehingga menghasilkan stress osmotik. Stress osmotik meningkatkan molaritas cairan intraseluler serta masuknya air dan juga menyebabkan kerusakan sel schwan dan degenerasi dari serat saraf. Dalam mengurangi glukosa intraselular yang meningkat, enzim *aldose reductase* mengurangi jumlah glukosa yang masuk , tetapi hal ini juga dapat menyebabkan kadar gluthathione menurun yang selanjutnya meningkatkan produksi dari AGEs sehingga pada akhirnya akan tetap menimbulkan stress oksidatif pada sel saraf.

Semakin lama seseorang menderita DM maka proses ini akan terus berlangsung lebih lama dan terus akan menyebabkan kerusakan lebih lanjut pada sel terutama saraf. Hiperglikemia yang terjadi dalam waktu yang lama akan menyebabkan terjadinya reaksi glikosilasi non-enzimatik *mailard reaction* antara protein dan *reactive carbonyl* serta *dicarbonyl compound*. Degradasi dari

glikosilasi protein nantinya akan membentuk *advanced glycation end products (AGEs*) yang akan menyebabkan jejas pada saraf tepi dan penurunan vasodilatasi neuron sehingga menyebabkan neuropati perifer.[17] Interaksi AGEs dengan reseptor AGEs dapat menyebabkan reaksi inflamasi dan juga pembentukan stress oksidatif di berbagai sel. Akumulasi dari AGEs mencerminkan bahwa hiperglikemia sudah terjadi dari waktu yang cukup lama. Reaksi inflamasi memegang peranan penting pada proses terjadinya komplikasi vaskular pada pasien DM.[18]

Ketidakseimbangan antara stress oksidatif dan kapasitas antioksidan pada keadaan hiperglikemia yang berkepanjangan dan juga beberapa kaskade biokimia yang dapat menyebabkan komplikasi diabetes. Ketidakseimbangan metabolisme ini dapat menyebabkan perubahan komposisi dan struktur matriks ekstraseluler, yang dimediasi oleh inflamasi akibat ikatan dari reseptor AGEs atau stress oksidatif. Fibrosis dan perubahan struktur ekstraseluler nantinya akan menganggu aliran darah kapiler, mengurangi kepadatan kapiler, yang selanjutnya perubahan struktural ini dapat menyebabkan disfungsi endotel yang selanjutna dapat menyebabkan komplikasi diabetes.[19]

Status Hipertensi terbanyak pasien diabetes mellitus tipe 2 dengan komplikasi neuropati di RSI Siti Rahmah Padang Tahun 2019-2020 yaitu dengan hipertensi sebanyak 27 pasien (51,9%). Hipertensi merupakan salah satu faktor risiko independen terhadap kejadian neuropati.[20] Mekanisme hipertensi sebagai faktor risiko terjadinya neuropati diabetik dapat menjadi jelas melalui beberapa teori diantaranya yaitu teori vaskular, perubahan interaksi sel saraf dan imunologi yang terkait dengan aktivasi sel glial dan juga mekanisme mikrovaskular. Kondisi mikrovaskular yang mengalami hialinisasi lamina basal pembuluh darah memicu timbulnya trombosis pada arteriol intra neural, selanjutnya timbul kondisi hipoksia, iskemia jaringan saraf dan hipersensitisasi neuron perifer akibat dari berkurangnya aliran darah ke saraf yang kemudian menimbulkan kondisi neuropati pada pasien diabetes melitus.[21]

Hipertensi menyebabkan penebalan dari pemburuh darah arteri yang selanjutkan dapat mengakibatkan diameter pembuluh darah menyempit. Penyempitan pembuluh darah akan berpengaruh terhadap pengangkutan metabolisme dalam darah, sehingga kadar glukosa dalam darah akan terganggu.[22] Pada suatu penelitian yang dilakukan pada hewan coba ditemukan bahwa hipertensi memiliki efek buruk terhadap saraf siatik bermielin, tibialis dan serabut saraf.[23] Hipertensi juga dapat mempercepat pengurangan dari jumlah serabut saraf kecil tidak bermielin dikulit.[24] Penebalan dari pembuluh darah yang disebabkan oleh hipertensi berpengaruh terhadap suplai darah ke saraf perifer.[25] Keadaan hipertensi pada kondisi hiperglikemia pada pasien diabetes dapat mempercepat atrofi aksonal pada saraf kecil bermielin, hipertrofi sel endotel dan juga penyempitan luminal di arteri endoneural.[26] Hipertensi yang terjadi dalam jangka waktu yang lama pada pasien DM, akan memperburuk komplikasi mikrovaskular maupun makrovaskular melalui beberapa mekanisme diantaranya kerusakan kapiler dan juga arteriol.[27]

V. KESIMPULAN DAN SARAN

Usia terbanyak yaitu kategori 56-65 tahun sebanyak 24 pasien (46,2%), jenis kelamin terbanyak yaitu kategori perempuan sebanyak 36 pasien (69,2%), lama menderita DM terbanyak yaitu kategori ≥ 5 tahun sebanyak 28 pasien (53,8%) dan status hipertensi terbanyak yaitu dengan hipertensi sebanyak 27 pasien (51,9%).

DAFTAR PUSTAKA

[1]. PERKENI. Konsensus Penggunaan Insulin. *Penatalaksanaan Diabetes Melitus Perkeni* 1–9 (2019).

[2]. Atlas, I. D. F. D. *International Diabetes Federation*. *The Lancet* vol. 266 (2019)

[3]. Kemenkes RI. Hasil Riset Kesehatan Dasar Tahun 2018. *Kementrian Kesehatan. RI* **53**, 1689–1699 (2018).

[4]. Simanjuntak, G. V. & Simamora, M. Lama menderita diabetes melitus tipe 2 sebagai faktor risiko neuropati perifer diabetik. *Holistik J. Kesehat.* **14**, 96–100 (2020).

[5]. Hicks, C. W. & Selvin, E. Epidemiology of Peripheral Neuropathy and Lower Extremity Disease in Diabetes. *Curr. Diab. Rep.* **19**, (2019)\

[6]. Feldman, E. L. *et al.* Diabetic neuropathy. *Nat. Rev. Dis. Prim.* **5**, (2019).

[7]. Putri, A. M., Hasneli, Y. & Safri. Faktor-Faktor Yang Mempengaruhi Derajat Keparahan Neuropati Perifer Pada Pasien Diabetes Melitus : Literature Review. *J. Ilmu Keperawatan* **8**, 38–53 (2020)

[8]. Ketut, S. Penuaan, Insulin, dan Diabetes.Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama (2018).

[9]. Rajchgot, T. *et al.* Neurons and microglia; a sickly-sweet duo in diabetic pain neuropathy. *Front. Neurosci.* **13**, 1–17 (2019)

[10]. Chia, C. W., Egan, J. M. & Ferrucci, L. Age-related changes in glucose metabolism, hyperglycemia, and cardiovascular risk. *Circ. Res.* **123**, 886–904 (2018).

[11]. Shepard BD. Sex differences in diabetes and kidney disease: mechanisms and consequences. Am J Physiol Renal Physiol. 2019 Aug 1;317(2):F456-F462. doi: 10.1152/ajprenal.00249.2019. Epub 2019 Jun 26. PMID: 31241989; PMCID: PMC6732459

[12]. Mildawati, Diani, N. & Wahid, A. Hubungan Usia, Jenis Kelamin dan Lama Menderita Diabetes dengan Kejadian Neuropati Perifer Diabetik. *Caring Nurs. J.* **3**, 31–37 (2019)

[13]. Amelia, R., Wahyuni, A. S. & Yunanda, Y. Diabetic neuropathy among type 2 diabetes mellitus patients at amplas primary health care in Medan city. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* **7**, 3400–3403 (2019).

[14]. Kooptiwut S, Hanchang W, Semprasert N, Junking M, Limjindaporn T, Yenchitsomanus PT. Testosterone reduces AGTR1 expression to prevent β-cell and islet apoptosis from glucotoxicity. *J Endocrinol* 224: 215–224, 2015. doi:10.1530/JOE-14-0397. [PubMed: 25512346] [CrossRef: 10.1530/JOE-14-0397]

[15]. Mauvais-Jarvis, F., Manson, J. E., Stevenson, J. C., Fonseca, V. A. Menopausal hormone therapy and type 2 diabetes prevention: Evidence, mechanisms and clinical implications. Endocr Rev. 2017.

[16]. Ardiyati, A.V.(2014). Hubungan Antara Skor Monofilamen Dengan Ulkus Diabetik Di Klinik Perawatan Luka Rumat Bekasi. (Skripsi tidak dipublikasi). Program Studi Ilmu Keperawatan Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah, Jakarta

[17]. Fery LS, Agus T. Korelasi Lama Menderita Diabetes Mellitus (DM) Tipe 2 dengan Kejadian Neuropati DM Pada Pasien Prolanis di Ngemplak, Sleman. Jurnal Ilmiah Simantek Vol.5 No. 3 : 88-93.(2021)

[18]. Monnier VM, Genuth S, Sell DR. The pecking order of skin Asvanced Glycation Endproducts (AGEs) as long tem markers of glycemic damage and risk factors for micro- and subclinical macrovascular disease progression. GlycoconJ 567-79. (2016)

[19]. Testa, R. *et al.* The 'Metabolic Memory' Theory and the Early Treatment of Hyperglycemia in Prevention of Diabetic Complications. *Nutrients* **9**, (2017).

[20]. Duarsa, M. D. V. I., Arimbawa, I. K. & Indrayani, I. A. S. Hipertensi sebagai Faktor Risiko Nyeri Neuropati Diabetik pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe II di RSUP Sanglah Denpasar. *Med. Udayana* **8**, 1–6 (2019).

[21]. Lingning H, Yongze Z, et all. Diabetic Peripheral Neuropathy is Associated With Higher Systolic Blood Pressure in Adults With Type 2 Diabetes With and Without Hypertension in the Chinese Han Population. *Canadian Journal of Diabetes*. Vol.44 615-623 (2020).

[22]. Rahmawati, A. & Hargono, A. Dominant Factor of Diabetik Neuropathy on Diabetes Mellitus Type 2 Patients. *J. Berk. Epidemiol.* **6**, 60 (2018).

[23]. Ozaki, K. & Matsuura, T. Superimposition of hypertension on diabetic peripheral neuropathy affects small unmyelinated sensory nerves in the skin and myelinated tibial and sural nerves in rats with alloxan-induced type 1 diabetes. *J. Toxicol. Pathol.* **33**, 161–169 (2020).

[24]. Davidson EP, Holmes A, Coppey LJ, and Yorek MA. Effect of combination therapy consisting of enalapril, α-lipoic acid, and menhaden oil on diabetic neuropathy in a high fat/ low dose streptozotocin treated rat. Eur J Pharmacol. 765: 258–267. 2015.

[25]. Sabbatini M, Bellagamba G, Vega JA, and Amenta F. Effect of antihypertensive treatment on peripheral nerve vasculature in spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens. 23: 157–166. 2001.

[26]. Ozaki K, Hamano H, Matsuura T, and Narama I. Effect of deoxycorticosterone acetate-salt-induced hypertension on diabetic peripheral neuropathy in alloxan-induced diabetic WBN/Kob rats. J Toxicol Pathol. 29: 1–6. 2016.

[27]. Alshaya, A. K. *et al.* The Common Complications and Comorbidities among Saudi Diabetic Patients in Northern Saudi Arabia. *Open J. Endocr. Metab. Dis.* **07**, 151–161 (2017).