

تعیین حساسیت و اختصاصی بودن فاصله QT در نوار قلب در تشخیص اتونومیک نوروپاتی قلبی در بیماران دیابتی

دکتر منصور مؤذن زاده^۱ و دکتر حمیدرضا نصری^۱

خلاصه

از جمله عوارض مهم بیماری دیابت که کمتر از سوی پزشکان مورد توجه قرار می‌گیرد، اختلال سیستم عصبی خودکار، به ویژه سیستم عصبی خودکار قلب می‌باشد که وجود این اختلال پیش‌آگهی بدی داشته و با افزایش خطر مرگ ناگهانی همراه است. اخیراً در تحقیقات مختلفی که جهت یافتن اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی انجام گردیده است، از طولانی شدن فاصله QT در نوار قلب این بیماران به عنوان یک معیار در کنار سایر تست‌ها نام برده شده است. در این مطالعه که از نوع مقطعی و توصیفی - تحلیلی است، سعی شده است ضمن تعیین شیوع اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی در ۱۸۰ بیمار دیابت نوع II که در محدوده سنی ۳۵-۶۰ سال قرار داشتند، حساسیت و اختصاصی بودن فاصله QT به عنوان یک تست در تعیین این اختلال را در یک حجم نمونه بزرگ تر محاسبه نموده و با نتایج مطالعات دیگر مقایسه نمود. جهت تعیین اختلال سیستم فوق با توجه به معیارهای موجود در منابع معتبر، ۵۳ بیمار مرد و ۱۲۷ بیمار زن مورد بررسی و معاینه قرار گرفتند که از بین آنها ۴۶ بیمار (۱۱ مرد و ۳۵ زن) یعنی ۲۵/۵ درصد دارای اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی بودند. از کل بیماران مورد مطالعه ۹۲ نفر (۵۱/۱ درصد) QT طولانی داشتند و از ۴۶ بیمار دارای اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی ۳۰ نفر (۶۵/۲٪) دارای QT طولانی بودند. میزان اختصاصی بودن تست فوق ۵۳/۷ درصد و میزان حساسیت آن ۶۵/۲٪ و دقت این آزمون نیز ۵۹/۴٪ محاسبه گردید که تا حد قابل قبول یعنی ۷۵ درصد فاصله دارد. نتایج فوق بیانگر آن است که این آزمون حساسیت لازم جهت تشخیص اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی در بیماران دیابتی را دارا نمی‌باشد. البته این تحقیق وجود اختلال سیستم فوق در بیماران دیابتی را مورد تأیید قرار می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: حساسیت، ویژگی، فاصله QT، اتونومیک نوروپاتی قلبی، دیابت

مقدمه

شیوع جهانی دیابت طی دو دهه گذشته افزایش یافته است و این موضوع مؤید آن است که در آینده تعداد افراد دیابتی بیشتر خواهد شد. همچنین شیوع دیابت نوع II در آینده به علت افزایش چاقی و

بیماری دیابت یکی از مشکلات بهداشتی در کشورهای صنعتی و هشتمین علت مرگ و میر در دنیا به شمار می‌رود.

۵- کاهش در فشار سیستولی به میزان حداقل ۲۰ میلی‌متر جیوه و یا کاهش در فشار دیاستولی به میزان حداقل ۱۰ میلی‌متر جیوه در هنگام ایستادن.

اخیراً جهت یافتن اختلال سیستم اتونوم علاوه بر تست‌های استاندارد بالینی مطرح شده فوق از طولانی شدن فاصله QT در نوار قلب این دسته از بیماران صحبت به میان آمده است که نتیجه بعضی از این مطالعات بدین شرح است:

۱- در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ در اسکاتلند بر روی ۷۱ بیمار دیابتی جهت یافتن علت مرگ بیماران طی ۳ سال انجام شد، بیماران فوت شده که اختلال سیستم اتونوم در آنها وجود داشته است قبل از مرگ QT طولانی تری داشته‌اند (۴).

۲- در بررسی ۴۹ بیمار دیابتی نوع اول در سال ۱۹۹۵ در لهستان، ارتباط بین QT طولانی و اختلال اتونوم قلبی وجود داشته است (۱۰).

۳- در مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ در آلمان انجام گردید تنها ۳۰٪ از ۹۷ بیمار دیابتی دارای QT طولانی بوده‌اند. این مطالعه نتیجه می‌گیرد که طولانی شدن QT معیار خوبی جهت تشخیص اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی در بیماران دیابتی نمی‌باشد (۴).

همانگونه که ملاحظه می‌گردد استفاده از QT جهت تشخیص اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی در بیماران دیابتی مورد تأیید همگان نیست و مطالعات گوناگون نتایج مختلفی را در بر داشته است (۴، ۱۰، ۱۷). در مطالعه حاضر سعی شده است جهت افزایش ضریب اطمینان، با استفاده از تعداد نمونه بیشتر و ترجیحاً از دیابت نوع دوم (که در این مورد نیز مطالعات اندکی انجام شده است)، ابتدا QT در کل بیماران و سپس در بیماران دارای اختلال اتونوم قلبی مورد بررسی قرار گیرد و بدین وسیله حساسیت و اختصاصی بودن QT به عنوان یک تست در تشخیص اتونومیک نوروپاتی قلبی در بیماران تعیین شود.

روش کار

مطالعه از نوع مقطعی و توصیفی - تحلیلی می‌باشد. با توجه به مشخصات آماری $\alpha = 5\%$ و $\text{sens. min} = 76\%$ و $\text{spec. min} = 76\%$ و $d = 0.07$ از روش Ratio estimation، حجم نمونه ۱۶۸ نفر محاسبه گردید که برای افزایش دقت و در نظر گرفتن افت نمونه احتمالی ۱۸۰ نفر وارد مطالعه گردیدند.

نمونه‌گیری به شیوه آسان (Haphazard)، office base، انجام گرفت بدین معنی که کلیه بیماران مراجعه کننده به مطب و مرکز دیابت که شرایط ورود به مطالعه را دارا بودند بعد از کسب

کاهش میزان فعالیت چشمگیرتر خواهد بود (۳). طبق بررسی انجام شده در کشور ما حدود ۱/۵ تا ۲ میلیون نفر مبتلا به دیابت می‌باشند (۱). این اختلال متابولیکی اثرات زیانباری بر سیستم‌های بدن از جمله چشم، اعصاب، قلب، کلیه، مغز و ... به جای گذاشته و عوارض و هزینه‌های سنگینی را بر بیماران تحمیل می‌نماید (۳). درگیری سیستم عصبی به اشکال مونونوروپاتی، پلی‌نوروپاتی و نوروپاتی سیستم اتونوم تا ۵۰ درصد بیماران دیابتی را مبتلا می‌سازد (۲، ۳) و گرفتاری سیستم اتونوم قلبی در ۲۰ تا ۴۰ درصد این بیماران وجود داشته و می‌توان با استفاده از تست‌های استاندارد بالینی اختلال عملکرد این سیستم را مورد ارزیابی قرار داد (۱۸). بنابراین درگیری سیستم اتونوم قلبی یک عارضه شایع دیابت بوده (۵، ۱۰، ۱۳، ۱۶) و یکی از عوامل تعیین کننده پیش‌آگهی در بیماران دیابتی است (۹). همچنین این عارضه ریسک فاکتور مهمی برای ایجاد ایسکمی قلبی بدون درد (۸، ۱۱) و مرگ ناگهانی (۵، ۱۲، ۱۵، ۱۸) به شمار می‌رود. زیرا سیستم اتونوم قلبی تا حد زیادی اثر خود را بر ضربان قلب، نیروی انقباضی و برون ده قلب از طریق دو سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک اعمال می‌نماید (۸) و آسیب این سیستم‌ها موجب تغییرات قلبی عروقی از جمله: آریتمی، (۲، ۶، ۱۴، ۲۰، ۲۱) هیپوتانسیون ارتوستاتیک (۶، ۷، ۱۶، ۲۰، ۲۱)، تاکیکاردی در حال استراحت، اختلال پاسخ ضربان قلب به استرس و محرک‌های فیزیولوژیکی (۶، ۱۶، ۲۰)، هیپرتانسیون ارتوستاتیک (۴) و تاکیکاردی ثابت (۶، ۲۰، ۲۱) می‌شود. تست‌های زیادی برای تشخیص اختلال این سیستم وجود دارد که می‌توان به تغییرات ضربان قلب و فشار خون با تنفس عمیق و تغییر وضعیت، پاسخ فشار خون و ضربان قلب به مانور والسالوا و تست عملکرد وازوموتور اشاره نمود (۲، ۱۴، ۲۱). معمولاً برای تشخیص قطعی، ترکیبی از تست‌ها مورد نیاز است چون بعضی از این تست‌ها برای تشخیص اختلالات سمپاتیک و بعضی دیگر برای تشخیص اختلالات پاراسمپاتیک مورد استفاده قرار می‌گیرند (۲). بر اساس کتاب مرجع قلب (Heart disease) در صورتیکه ۲ مورد از ۵ ملاک تشخیصی زیر وجود داشته باشد اختلال اتونومیک نوروپاتی تشخیص داده می‌شود.

۱- ضربان قلب پس از ۱۵ دقیقه استراحت ۱۰۰ یا بیشتر باشد.

۲- تغییر کمتر از ۱۰ ضربان در دقیقه در الکتروکاردیوگرام

۳- نسبت بیشترین فاصله R-R طی دم به کمترین فاصله R-R طی بازدم، ۱/۱ یا کمتر باشد.

۴- نسبت فاصله R-R در ضربه سی‌ام به فاصله R-R در ضربه

پانزدهم قلب بعد از ایستادن بیمار یک یا کمتر از یک باشد.

نتایج

در این مطالعه ۱۸۰ بیمار دیابتی با میانگین سنی ۴۹/۴ سال و میانگین طول مدت بیماری ۶/۷ سال، مورد مطالعه قرار گرفتند.

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک و یافته‌های قلبی عروقی در ۱۸۰ بیمار دیابتی مورد مطالعه جهت تعیین حساسیت و ویژگی فاصله QT در نوار قلب در تشخیص اتونومیک نوروپاتی

متغیر	میانگین	انحراف معیار
سن	۴۹/۴	۷/۴
طول مدت بیماری	۶/۷	۴/۹
فاصله QT	۰/۳۶	۰/۰۲۴
بیشترین فاصله R-R به کمترین فاصله R-R	۱/۱	۰/۰۸
ضربان قلب در حالت استراحت	۸۵/۹	۱۲/۷۲
ضربان قلب در حالت خوابیده	۸۵/۸	۱۲/۷۲
ضربان قلب در حالت مانور والسالوا	۸۴/۲	۱۲/۳۵
ضربان قلب در حالت ایستاده	۱۰۰	۱۴/۵۸
فشار خون سیستول در حالت ایستاده	۱۲۵/۴	۱۹/۴
فشار خون سیستول در حالت خوابیده	۱۲۸/۵	۱۹/۱
فشار خون دیاستول در حالت خوابیده	۷۹/۰	۱۱/۳
فشار خون دیاستول در حالت ایستاده	۸۰/۸	۱۲/۱

جدول ۲: توزیع فراوانی اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی بر حسب جنس در ۱۸۰ بیمار دیابتی مورد مطالعه

جنس	اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی		جمع
	دارد	ندارد	
مرد	۱۱	۴۲	۵۳
زن	۳۵	۹۲	۱۲۷
جمع	۴۶	۱۳۴	۱۸۰

نتایج بررسی بیماران در جدول ۱ آمده است. از کل بیماران مورد مطالعه ۹۲ نفر (۵۱/۱٪) دارای QT طولانی بودند که از این تعداد ۲۷ نفر (۲۹/۳٪) مرد و ۶۵ نفر (۷۰/۷٪) زن می‌باشند. اختلال سیستم عصبی اتونوم قلبی در ۲۵٪ بیماران تشخیص داده شده که از این گروه ۳۰ نفر (۶۵/۲٪) شامل ۸ مرد و ۲۲ زن دارای QT طولانی بودند. میزان اختصاصی بودن این تست برای کل بیماران

موافقت آنها وارد مطالعه شده و اطلاعات لازم از آنها جمع‌آوری گردید. ابتدا بعد از حداقل ۱۵ دقیقه استراحت بیمار و گرفتن شرح حال مختصری از وی، تغییرات ضربان قلب و فشار خون در دو وضعیت خوابیده و ایستاده تعیین می‌شد و سپس از بیمار الکتروکاردیوگرام گرفته شده و تغییرات فاصله R-R طی دم و بازدم و همچنین تعداد ضربان قلب و فاصله QT محاسبه می‌گردید. همچنین برای بیماران آزمایشات کلسیم، سدیم، پتاسیم، اوره، کراتینین انجام و در صورت غیر طبیعی بودن هر یک از آنها بیمار از مطالعه حذف می‌شد. تنها بیماران بین سنین ۳۵ تا ۶۰ سال که دیابت شناخته شده نوع II داشتند، انتخاب گردیدند. در ضمن با توجه به اینکه عوامل مختلفی مانند اختلالات الکترولیتی، داروها، بیماری‌ها، بلوک شاخه‌ای یا بلوک کامل قلب، هیپرتروفی بطن، پس‌میکر دائمی، آریتمی‌ها و دیگر عوامل روی مدت زمان QT اثر می‌گذارند بدین منظور بیمارانی که احتمال اثر هر یک از این عوامل فوق در آنها بوده است از مطالعه حذف شدند. تمام اطلاعات لازم از بیماران در یک برگه مخصوص ثبت و در نهایت تجزیه و تحلیل داده‌ها از روی این فرم انجام شد. لازم به ذکر است که اندازه‌گیری QT در ۱۲ لید الکتروکاردیوگرام که با سرعت ۲۵ میلی‌متر / ثانیه در بیمار به حالت خوابیده گرفته شد و پزشکی که نسبت به وجود یا عدم وجود اتونومیک نوروپاتی در فرد مزبور ناآگاه بود QT را اندازه‌گیری نمود. بدین ترتیب که از شروع ORS تا پایان موج T را محاسبه کرده و با فرمول بازت $QTc = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$ را بر اساس تعداد ضربان قلب بیمار اصلاح نمود.

شدت نوروپاتی اتونومیک قلبی بر اساس معیارهای کتاب برانوالد (Heart disease) (۶،۲۰) تعیین شد. نتایج به دست آمده توسط برنامه EPI6 وارد کامپیوتر شده و با استفاده از آزمون‌های آماری Redit (برای مقایسه متغیرهای رتبه‌ای، در دو گروه مانند گروه‌های فشار خونی و ضربان قلب)، Kruskal-wallis (برای مقایسه متغیرهای رتبه‌ای و یا کمی خاص مانند نوع بیماری) و Chisquare (برای تجزیه و تحلیل داده‌های جداول ۲ و ۳) و t-test (برای مقایسه ضربان قلب - QT و فشار خون در دو جنس و در دو گروه) تجزیه و تحلیل گردید. جهت تعیین حساسیت و اختصاصی بودن از فرمول‌های $Sen = \frac{TP}{TP+FN}$ و $Spe = \frac{TN}{TN+FP}$ استفاده شد. در صورتی که بیمار بر اساس معیارهای ذکر شده اتونومیک نوروپاتی داشته و QT طولانی بود مثبت واقعی (TP) و در صورتی که اتونومیک نوروپاتی نداشته ولی QT طولانی داشت مثبت کاذب (FP) تلقی می‌شد. خط مرزی QTc ۰/۴۲sec برای مردان و ۰/۴۴sec برای زنان در نظر گرفته شد.

فوق در بیماران مورد مطالعه تأثیر خواهد گذاشت. استفاده از QTc جهت تشخیص اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی در بیماران دیابتی مورد توافق همگان نیست و مطالعات گوناگون نتایج ضد و نقیضی داشته است. به طور مثال در بررسی ۴۹ بیمار دیابتی وابسته به انسولین در لهستان بین QT طولانی و اختلال سیستم اتونوم قلبی ارتباط مشاهده شده است (۱۰) در حالی که در مطالعه‌ای که در آلمان در سال ۱۹۹۶ انجام گردیده نتیجه گرفته شده که طولانی شدن QTc معیار خوبی جهت تشخیص اختلال سیستم اتونوم قلبی نمی‌باشد (۴). از آنجا که حد مرزی QTc مانند سایر تست‌ها، دقیقاً مشخص نشده است، در این پژوهش سعی شد که میانگینی از میزان این تست در نظر گرفته شود که برای مردان ۰/۴۲ ثانیه و برای زنان ۰/۴۴ ثانیه محاسبه گردید. در مجموع از کل بیماران ۹۲ نفر (۵۱/۱٪) دارای QT طولانی بوده‌اند که از این تعداد ۲۷ نفر مرد (۲۹/۳٪) و ۶۵ نفر زن (۷۰/۷٪) می‌باشند که اختلاف معنی‌داری بین جنس و طولانی شدن فاصله QTc وجود دارد ($PV=0/0002$).

همان‌طور که عنوان شد اختلال سیستم اتونوم قلبی در مورد ۴۶ بیمار از ۱۸۰ بیمار مورد مطالعه مطرح گردید. پس از بررسی QTc در این گروه از بیماران، تعداد ۳۰ نفر (۶۵/۲٪) شامل ۸ نفر مرد و ۲۲ نفر زن، این فاصله در آنها طولانی بوده است. میزان اختصاصی بودن این تست برای کل بیماران با QTc طولانی ۵۳/۷٪، میزان حساسیت ۶۵/۲٪ و دقت آن ۵۹/۴٪ بوده است. اختصاصی بودن تست فوق در مورد مردان ۵۴/۷٪ و در مورد زنان ۵۳/۲٪ می‌باشد. حساسیت تست فوق در مورد مردان ۷۲/۷٪ و در مورد زنان ۶۲/۸٪ می‌باشد. دقت تست فوق در مورد مردان ۶۳/۷٪ و در مورد زنان ۵۸٪ می‌باشد که برای مردان $PV=0/19$ و برای زنان $PV=0/15$ به دست آمد که از لحاظ آماری معنی‌دار نیست. همان‌طور که ملاحظه می‌شود اختصاصی بودن و حساسیت تست QTc در بیماران دیابتی به حد کافی نیست و تا حداقل مورد نیاز که ۷۵٪ است فاصله دارد. لذا نمی‌توان از این تست به عنوان یک معیار مشخص و قابل قبول جهت تشخیص اختلال سیستم اتونوم قلبی در این دسته از بیماران استفاده نمود.

در پایان ذکر این نکته ضروری است که لازم است پزشکان در معاینه بیماران دیابتی اهمیت بیشتری به بررسی عملکرد سیستم اتونوم قلبی بدهند.

سپاسگزاری

از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

با QT طولانی ۵۴٪ و میزان حساسیت آن ۶۵٪ محاسبه گردید. جدول ۲ توزیع فراوانی اختلال سیستم عصبی خودکار قلبی و جدول ۳ توزیع فراوانی اختلال QT طولانی را بر حسب جنس بیماران نشان می‌دهند. در هر دو مورد بین دو جنس اختلاف معنی‌دار وجود ندارد.

جدول ۳: فراوانی اختلال QT طولانی بر حسب جنس در ۱۸۰ بیمار دیابتی مورد مطالعه

جنس	QT طولانی		جمع
	دارد	ندارد	
مرد	۲۷	۲۶	۵۳
زن	۶۵	۶۲	۱۲۷
جمع	۹۲	۸۸	۱۸۰

بحث و نتیجه‌گیری

اختلال سیستم عصبی خودکار عارضه شایع دیابت می‌باشد بطوریکه در مطالعات مختلف از ۲۰ تا ۴۰ درصد موارد گزارش شده است. وجود این اختلال نشانه‌ای از پیش‌آگهی بد بوده و احتمال مرگ ناگهانی را افزایش می‌دهد ولی متأسفانه در معاینات بالینی کمتر مورد توجه پزشکان قرار می‌گیرد. در این مطالعه که ظاهراً برای اولین بار در ایران انجام شده و تعداد نمونه‌های مورد مطالعه از تمامی تحقیقات انجام شده در این زمینه به طور قابل توجهی بیشتر می‌باشد، سعی شده است که میزان اختلال سیستم فوق را در بیماران دیابتیک نوع دوم (که در این زمینه نیز تحقیقات اندکی انجام شده است) تعیین نموده و اهمیت آن را مورد توجه قرار دهد. همچنین حساسیت و اختصاصی بودن فاصله QT در نوار قلب این بیماران جهت تشخیص اختلال سیستم اتونوم قلبی تعیین شد. جهت تعیین این اختلال می‌توان از تست‌های استاندارد قلبی عروقی که عملکرد سمپاتیک، پاراسمپاتیک قلب و بارورسپتورها را مورد ارزیابی قرار می‌دهند استفاده نمود ولی باید توجه داشت که این تست‌ها تنها به طور نسبی قابل اعتماد هستند، زیرا در منابع پزشکی مختلف میزان یکسانی جهت این معیارها انتخاب و ارائه نشده است. به عنوان مثال در مورد کاهش فشار خون وضعیتی، افت در فشار سیستولیک از ۱۰ تا ۳۰ میلی‌متر جیوه و برای فشار دیاستولیک از ۵ تا ۲۰ میلی‌متر جیوه در نظر گرفته شده است (۴،۶،۱۶،۲۰،۲۱) و یا نسبت فاصله R-R طی دم و بازدم از ۱/۰۴ تا ۱/۲ متغیر بوده است (۴،۱۸) که این امر به طور قطع در تعیین میزان شیوع اختلال

خانم دکتر صفا نیز در پیشرفت این طرح نقش مهمی ایفاء نموده اند که لازم است از این بخش نیز قدردانی نماییم. از مشاوره علمی اعضاء کمیته تحقيقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی کرمان نیز قدردانی می شود.

جهت اجرای این طرح سپاسگزاری می نمایم. همچنین از اساتید محترم آقای دکتر علی اکبر حغدوست و آقای دکتر سعدا... شمس الدینی که در تجزیه و تحلیل داده ها نقش داشته اند کمال تشکر را داریم. مرکز دیابت کرمان به خصوص پزشک این مرکز

Summary

Determination of Sensitivity and Specificity of QT Interval in ECG of Diabetic Patients for Diagnosis of Cardiac Autonomic Neuropathy

Moazen zadeh M, MD.¹ and Nasri HR, MD.¹

1. Assistant Professor of Cardiovascular Diseases, Cardiovascular Research Unit, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

One of the important complications of diabetes mellitus that physicians pay less attention to is diabetic autonomic neuropathy (DAN), especially cardiac autonomic neuropathy (CAN). This has a poor prognosis and is accompanied by sudden death risk. Recently several investigations that were carried out for CAN detection, suggested that QT-interval prolongation in these patients is an important diagnostic criteria. In this cross-sectional study attempts were made to detect CAN prevalence in 180 non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM) patients who were between 35-60 years old. The specificity and sensitivity of the QT-interval was calculated and compared with the results of other studies. For detection of this dysfunction 53 male and 127 female patients were examined. 46 patients (11 males and 35 females) or 25.5% had CAN. 92 patients (51.1%) had prolonged QT interval and among 46 patients with CAN, 30 patients (65.2%) had prolonged QT interval. The specificity was 53.7% and sensitivity was 65.2%. The test accuracy was 59.4% that is far from the minimum acceptable value of 75%. The results represent that the test had not enough sensitivity for diagnosis of CAN in diabetic patients. However the study confirmed the high rate of autonomic dysfunction in diabetic patients.

Key words: Diabetes mellitus, Cardiac autonomic neuropathy, QT-interval, Sensitivity, Specificity
Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2002; 9(3): 122-127

منابع

1. حبیبیان سونیا: طرح کشوری پیشگیری و کنترل بیماری دیابت. تهران، وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، ۱۳۷۷، ص ۲۱.
2. Adams D, Victor M and Ropper H: Principles of Neurology. 6th ed. New York, McGraw-Hill, 1997; PP522-535, 1325-1327.
3. Braunwald E, Fauci A, Kasper D, et al. Harrison's Principles of internal medicine. 15th ed., New York, McGraw-Hill, 2001; PP 440-450, 1262-1287, 2109, 2124, 2417-2419.
4. Ewing DJ. Diabetic autonomic neuropathy and the heart. *Diabetes Rese Clin Pract* 1996; 30 suppl: 31-36.
5. Farkouth ME, Rayfield EJ and Fuster V: Diabetes and cardiovascular disease. In: Wayne R, Robert A, Schlant C, et al(eds.), Hurst's, the heart, 9th ed. New York, McGraw-Hill, 1998; P376.
6. Fisch C: Electrocardiography. In: Braunwald E(ed.), Braunwald, Heart Disease, Text book of cardiovascular

- medicine. 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997; PP108-139.
7. Gold AP. Neurofibromatosis. In: Rowland L(ed.), Merritt's Neurology. 10th ed., New York, Williams & Wilkins, 2000; P589.
 8. Guyton C and Hall E: Guyton & Hall text book of medical physiology. 10th ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 2000; PP213,217,774.
 9. Hattori N, Tamaki N, Hayashi T. *et al.* Regional abnormality of iodine-123-MIBG in diabetic hearts. *J Nucl Med* 1996; 37(12): 1985-90.
 10. Klupa T, Mroczek T, Galicka LD, *et al.* Corrected QT interval and diabetic neuropathy. *Przegl Lek* 1995; 52(12): 583-587.
 11. Matsuo S, Takahashi M, Nakamura Y and Kinoshita M. Evaluation of cardiac sympathetic innervation with iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging in silent myocardial ischemia. *J Nucl Med* 1996; 37(5): 712-717.
 12. Murata K, Sumida Y, Murashima S, *et al.* A novel method for the assessment of autonomic neuropathy in type II diabetic Patients: a comparative evaluation of 123I-MIBG myocardial scintigraphy and power spectral analysis of heart rate variability. *Diabet Med* 1996; 13(3): 266-272.
 13. Okada S, Tanokuchi S, Ishii K, *et al.* Diversity of the neuropathies in patients with NIDDM. *J Int Med Res* 1996; 24(1): 122-131.
 14. Salo TM, Viikari JS, Antila KJ, *et al.* Antihypertensive treatment and HR variability in diabetic patients; role of cardiac autonomic neuropathy. *J Auton Nerv Syst* 1996; 60(1-2): 61-70.
 15. Schnell O, Stenner T, Standl E and Haslbeck M. The Diagnostic value of the rate-corrected QT interval in long-term IDDM. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121(25-26): 819-822.
 16. Sherwin RS: Diabetes mellitus. In: Goldman L and Claude J(eds.): Cecil, text book of medicine. 21st ed., Philadelphia, W.B.Saunders Co., 2000; P1283.
 17. Shimabukuro M, Chibana T, Yoshid H, Nagamine F, Komiya I and Takasu N. Increased QT dispersion and cardiac adrenergic dysinnervation in diabetic patients with autonomic neuropathy. *Am J Cardiol* 1996; 78(9): 1057-1059.
 18. Weston PJ, James MA, Panerai R, *et al.* Abnormal baroreceptor-cardiac reflex sensitivity is not detected by conventional tests of autonomic function in patients with IDDM. *Clin Sci (Land)* 1996; 91(1): 59-64.
 19. Williams L, Bannister H, Berry M, *et al.* Gray's anatomy. 38th ed. London, Churchill Livingstone, 1995; P1226, 1627.
 20. Williams GH and Lilly LS: The heart in endocrine and nutritional disease. In: Braunwald E(ed.), Braunwald, heart disease, text book of cardiovascular medicine. 5th ed., Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1997; PP1900.
 21. Windebank AJ and McEvoy KM. Diabetes and Nervous system. In: Aminoff J(Ed.), Neurology and General medicine. 3rd ed., New York, Churchill Livingstone, 1998; PP275,285,290.