

بررسی اختلال عملکرد اتونوم در سیستم قلبی - عروقی بیماران سیروتیک

دکتر محمد حسین آنتیک چی^۱، دکتر احمد شواخی^۲، دکتر حسن سلمان روغنی^۳، دکتر گلبرگ مهرپور^۴

^۱ استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، بیمارستان شهید صدوقی، یزد، ایران

^۲ استادیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، بیمارستان الزهراء، اصفهان، ایران

^۳ دانشیار، گروه داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، بیمارستان شهید صدوقی، یزد، ایران

^۴ پژوهشگر، دستیار بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، بیمارستان شهید صدوقی، یزد، ایران

چکیده

زمینه و هدف

سیروز صدمه مزمن غیر قابل برگشت پارانشیم کبدی است و در واقع فیروز وسیع همراه با تشکیل ندول های رزرتیواست. اختلال عملکرد اتونوم عارضه شایع و پراهمیتی در سیروز است به طوری که اختلال عملکرد اتونوم در سیستم قلبی عروقی خطر مرگ را در این بیماران بالا می برد و با پیش آگهی بدتری در بیماری های کبدی همراه است. این مطالعه جهت تعیین توزیع فراوانی نورپاتی اتونوم در سیستم قلبی - عروقی بیماران مبتلا به سیروز انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی (Case-Control)، بر روی ۳۰ بیمار سیروزی که از اول دی ماه سال ۱۳۸۴ تا پایان تیر ماه سال ۱۳۸۵ به بیمارستان شهید صدوقی مراجعه کرده و مبتلا به بیماری های نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی و دیابت شیرین نبودند پس از قطع ۴۸ ساعته کلیه داروهای موثر بر سیستم اتونوم سه تست استاندارد بررسی سیستم اتونوم قلبی - عروقی انجام شد و با نتایج بدست آمده از گروه دوم که گروه کنترل با تعداد ۳۰ نفر بودند و از نظر جنس و سن مشابه گروه اول بودند و مبتلا به بیماری دیابت، فشار خون بالا و یا بیماری قلبی عروقی و کلیوی نبودند و داروی خاصی مصرف نمی کردند مقایسه شد و نتایج آن در پرسشنامه هایی جمع آوری و تحت آنالیز آماری قرار گرفت.

یافته ها

۲۴ مرد (۸۰٪) و ۶ زن (۲۰٪) مبتلا به سیروز با میانگین سنی $51/9 \pm 19/4$ و متوسط دوره بیماری $3/84 \pm 2/7$ مورد بررسی قرار گرفتند. ۲۶ نفر (۸۶٪) اختلال اتونوم داشتند که در ۲۴ نفر (۸۰٪) اختلال مربوط به پاراسمپاتیک و در ۲ نفر (۶٪) اختلال عملکرد همزمان سمپاتیک و پاراسمپاتیک وجود داشت و در ۴ نفر (۱۳٪) اختلال اتونوم وجود نداشت. از نظر شدت بیماری ۳ نفر (۱۰٪) در کلاس A، ۱۴ نفر (۴۶٪) در کلاس B و ۱۳ نفر (۴۳٪) در کلاس C سیروز قرار داشتند. تفاوت نتایج دو گروه از نظر آماری معنادار بود ($P < 0/05$).

نتیجه گیری

افزایش شدت و طولانی شدن سیروز باعث افزایش اختلالات عملکرد اتونوم در بیماران سیروزی می شود.

کلیدواژه: اختلال عملکرد اتونوم، سیروز، قلب و عروق

گوارش / دوره ۱۳، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۷، ۱۶۳-۱۶۶

زمینه و هدف

اختلال از ۸-۸۰٪ در مطالعات مختلف آورده شده است. (۴)، این عارضه هم در سیروز الکلی و هم در سیروز غیر الکلی دیده می شود و با علت سیروز مرتبط نیست اما به موازات افزایش شدت سیروز شدت آن هم زیاد می شود. (۴۱) اختلال اتونومیک در مبتلایان به سیروز باعث پاسخ ناکامل یا نامناسب به اتفاقات مهمی مثل سپتی سمی و خونریزی از واریس ها می شود (۵) و هم چنین می تواند باعث افزایش مرگ و میر در این افراد گردد. (۶)

سیروز یک بیماری مزمن کبدی است که منجر به یک سری عوارض می شود که برخی از آنها می تواند کشنده باشد. (۱)، یکی از این عوارض که در سیروز به اثبات رسیده است اختلال عملکرد سیستم اتونوم است. (۴-۱)، شیوع این نویسنده مسئول: یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، بیمارستان شهید

صدوقی یزد، گروه داخلی

نمابر: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰

تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰-۹

پست الکترونیک: golbargmehrpoor@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۲ تاریخ اصلاح نهایی: ۸۷/۱۰/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۷/۱۰/۱۰

روش بررسی

نوع مطالعه مورد-شاهدی (Case-Control) بود. حجم نمونه شامل دو گروه

جدول ۱: میزان طبیعی، مرزی و غیرطبیعی تست های بررسی سیستم اتونوم قلبی عروقی

تست های بررسی سیستم اتونوم قلبی - عروقی	طبیعی	مرزی	غیرطبیعی
تغییر ضربان قلب با تنفس (ضربان/دقیقه)	۱۵ <	۱۱-۱۴	۱۰ >
نسبت والسالوا (نسبت کوتاه ترین R-R / طولانی ترین R-R)	۱/۲۱ <	۱/۱۱-۱/۲۰	۱/۱۰ >
تغییر ضربان قلب در پاسخ به ایستادن (فاصله R-R در فاصله R-R در ثانیه ۱۵ / ثانیه ۳۰)	۱۰۴ <	۱۰۱-۱۰۲	۱۰۰ >
پاسخ فشار خون به ایستادن (میلی متر جیوه)	۱۰۰ <	۱۱۰-۱۲۰	۳۰۰ >
پاسخ فشار خون به فعالیت ایزومتریک (میلی متر جیوه)	۱۶۰ <	۱۱۰-۱۵۰	۱۰۰ >

پس از انجام هر سه تست با توجه به این که معیارهای عملکرد نرمال سیستم اتونوم در هر کدام از تست های ذکر شده طبق مراجعه به کتب مرجع و مقالات معتبر که در دسترس بود، (جدول ۱) با مقایسه تست های بیماران با معیارهای نرمال توانستیم به وجود نوروپاتی اتونوم در این بیماران پی ببریم. از میان سه تست انجام شده حداقل وجود یک تست مختل رانسانه اختلال اتونوم در نظر گرفتیم. مواردی که دارای بیماری های نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی و یا دیابت شیرین بودند از مطالعه حذف شدند. گروه دوم ۳۰ نفر بودند که از نظر سن و جنس با گروه اول مشابهت داشتند و بیماری نارسایی قلبی، نارسایی کلیوی و یا دیابت شیرین نداشتند و دارویی نیز مصرف نمی کردند. داده های جمع آوری شده با برنامه رایانه ای SPSS نسخه ۱۱/۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تست های مورد استفاده آزمون آماری ANOVA و Exact Test بودند و سطح $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از ۳۰ بیمار سیروزی که مورد مطالعه قرار گرفتند ۲۴ نفر (۸۰٪) مرد و ۶ نفر (۲۰٪) زن بودند. میانگین سن آنها 51.9 ± 19.4 سال و محدوده سنی آنها ۷۹-۱۵ سال بود. در گروه کنترل نیز ۲۴ نفر (۸۰٪) مرد و ۶ نفر (۲۰٪) زن بودند و میانگین سنی آنها 48.3 ± 17.5 سال بود. علت احتمالی سیروز در ۵ نفر (۱۶/۶۷٪) هیپاتیت B، در ۷ نفر (۲۳/۳۴٪) هیپاتیت C، ۱ نفر (۳/۳۳٪) هیپاتیت اتوایمیون، ۱ نفر (۳/۳۳٪) کلانژیت اسکلروزان اولیه، ۱ نفر (۳/۳۳٪) بیماری متابولیک (ویلسون) و ۱۵ نفر (۵۰٪) علت ناشناخته بود. از نظر شدت بیماری ۳ نفر (۱۰٪) در Child A، ۱۴ نفر (۴۶/۶۷٪) در Child B و ۱۳ نفر (۴۳/۳۳٪) در Child C سیروز قرار داشتند.

طول دوره بیماری در جامعه مورد بررسی به طور متوسط 2.7 ± 2.84 سال بود. به طور کلی ۲۶ نفر (۸۶/۷٪) از جامعه مورد بررسی مبتلا به اختلال اتونوم در سیستم قلبی - عروقی بودند و ۴ نفر (۱۳/۳٪) اختلال اتونوم نداشتند. از ۲۶ بیمار مبتلا به اختلال اتونوم ۲۴ نفر (۸۰٪) اختلال عملکرد سیستم پاراسمپاتیک و ۲ نفر (۶/۷٪) اختلال عملکرد همزمان پاراسمپاتیک و سمپاتیک داشتند. اختلال عملکرد سمپاتیک به تنهایی در هیچ بیماری دیده نشد. نتایج بدست آمده از دو گروه از نظر آماری تفاوت معنی داری داشت ($P < 0.05$). در جدول ۲ فراوانی وجود اختلال عملکرد اتونوم بر حسب علت احتمالی سیروز نشان داده شده است.

۳۰ نفری بود. گروه اول از اول دی ماه ۱۳۸۴ تا پایان تیر ماه سال ۱۳۸۵ به بیمارستان قلبی، نارسایی کلیوی و دیابت شیرین نبودند و گروه دوم گروه کنترل بود که از نظر سن و جنس با گروه اول مطابقت داشتند و مبتلا به بیماری دیابت، فشار خون بالا و یا بیماری قلبی عروقی و کلیوی نبودند و در هنگام انجام مطالعه دارویی دریافت نمی کردند. گروه اول از اول دی ماه ۱۳۸۴ تا پایان تیر ماه سال ۱۳۸۵ به بیمارستان شهید صدوقی مراجعه کرده با از مطب ارجاع داده شده بودند. برای بیمارانی که از نظر علائم کلینیکی و آزمایشگاهی و نتیجه پاتولوژی، سیروز در آنها تشخیص داده شده بود، ابتدا پرسشنامه ای (تنظیم شده توسط محقق) تکمیل می شد که شامل اطلاعات فردی هر بیمار، طول مدت بیماری، اتیولوژی بیماری، سابقه بیماری های قلبی، کلیوی، دیابت، سابقه آسیت، آنسفالوپاتی و نتایج آزمایشگاهی شامل: آلبومین سرم، بیلی روبین تام و PT راد بر می گرفت و مراحل بیماری نیز به صورت کلاس A, B, C بر اساس طبقه بندی Child Score با توجه به داده ها تعیین شد. سپس در این بررسی با توجه به تاثیر مصرف داروهای تجویز شده در سیروز بر نتایج تست های مورد بررسی، کلیه داروهای موثر بر سیستم اتونوم قلب و عروق را به مدت ۴۸ ساعت قطع کردیم (قطع این داروها در مدت ذکر شده تغییری در سیر بیماری ایجاد نمی کند) و برای هر بیمار دو تست تغییرات ضربان قلب در حین انجام مانور والسالوا (Valsalva Ratio) و تغییرات ضربان قلب بلافاصله بعد از ایستادن (Heart Rate Response) با استفاده از گرفتن نوار قلب جهت بررسی سیستم پاراسمپاتیک و تست اندازه گیری هیپوتانسیون اورتوستاتیک (Blood Pressure Response) جهت بررسی سیستم سمپاتیک را انجام دادیم که نحوه انجام این تست ها به تفسیر در زیر آمده است:

۱- نسبت والسالوا (Valsalva Ratio)

پس از وصل کردن دستگاه نوار قلب به بیمار در حالت خوابیده از بیمار می خواستیم در حین بسته بودن دهان و بینی با منقبض کردن عضلات شکم سعی کند بازدم عمیق انجام دهد (مانور والسالوا) در طی ۱۵ ثانیه ای که بیمار مانور والسالوا انجام می دهد نوار قلب او را گرفتیم و این کار را تا ۱۰ ثانیه بعد از قطع مانور ادامه دادیم. نسبت طولانی ترین فاصله R-R بعد از مانور به کوتاه ترین فاصله R-R در حین انجام مانور، عددی بود که با عنوان نسبت والسالوا در پرسشنامه بیمار ثبت می شد.

۲- پاسخ ضربان قلب (HR Response)

پس از وصل کردن دستگاه نوار قلب به بیمار از او می خواستیم از حالت خوابیده به حالت ایستاده درآید و یا در صورت عدم توانایی در حالت نشسته پاهایش را از تخت آویزان کند. بلافاصله بعد از تغییر وضعیت به مدت یک دقیقه از بیمار نوار قلب می گرفتیم. فاصله R-R در ثانیه ۳۰ به فاصله R-R در ثانیه ۱۵ عددی بود که با عنوان پاسخ ضربان قلب در پرسشنامه بیمار ثبت می شد.

۳- پاسخ فشار خون (BP Response)

ابتدا در حالت خوابیده فشار خون سیستولیک بیمار را می گرفتیم و سپس از او می خواستیم بایستند و پس از گذشت یک دقیقه دوباره فشار خون سیستولیک او را می گرفتیم و اختلاف میزان دو فشار خون گرفته شده به عنوان پاسخ فشار خون در پرسشنامه بیمار ثبت می شد.

اختلال عملکرد اتونوم در سیروز

اختلال پاراسمپاتیک بیشتر از سمپاتیک بود. اختلاف فراوانی اختلال اتونوم در این مطالعه با مطالعه ما می تواند به علت کمتر بودن تعداد نمونه های وارد شده در مطالعه ما باشد. (۱۱)، در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۴ توسط دیلون**** و همکارانش روی ۷۰ بیمار مبتلا به سیروز انجام شد نیز فراوانی اختلال عملکرد اتونوم ۶۰٪ بود. (۱۲)، علت پائین بودن فراوانی اختلال اتونوم در این دو مطالعه نسبت به مطالعه ما این است که اکثر بیماران وارد شده در این دو مطالعه در Child A سیروز قرار داشتند (به ترتیب ۵۷ نفر از ۶۰ نفر در مطالعه اول و ۴۲ نفر از ۷۰ نفر در مطالعه دوم) در حالی که در مطالعه ما تنها ۳ نفر از ۳۰ بیمار در Child A سیروز قرار داشتند. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ توسط فلک اشتاین**** و همکارانش در طی ۱۰ ماه روی بیماران سیروتیک که منتظر پیوند کبد بودند انجام شد، شیوع مرگ و میر در افرادی که اختلال عملکرد اتونوم داشتند ۲۷٪ و در افرادی که اختلال عملکرد اتونوم نداشتند صفر درصد بود. (۱۳)، در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ در شهر دهلی هند توسط باجاج***** و همکارانش روی ۲۰ بیمار مبتلا به سیروز انجام شد، ۱۶ نفر (۸۰٪) اختلال عملکرد سیستم اتونوم داشتند که از بین این ۱۶ نفر در هیچ کدام اختلال سمپاتیک به تنهایی وجود نداشت. (۱)، در مطالعه ما نیز از ۳۰ بیمار سیروزی ۲۶ نفر (۸۶٪) اختلال عملکرد اتونوم داشتند که در هیچ کدام اختلال سمپاتیک به تنهایی وجود نداشت. افزایش فراوانی وجود اختلال عملکرد اتونوم در مطالعه ذکر شده به طرز معنی داری با افزایش شدت بیماری سیروز همراه بود ($P < 0.05$). در مطالعه ما نیز ارتباط معنی داری بین فراوانی وجود اختلال اتونوم و شدت بیماری سیروز وجود داشت ($P < 0.001$). نتایج فوق در مطالعه ما و مطالعه ذکر شده مشابه هستند. در مطالعه ذکر شده از بین ۱۶ بیماری که اختلال اتونوم داشتند در ۳ نفر (۱۵٪) اختلال عملکرد اولیه و در ۵ نفر (۲۵٪) اختلال قطعی و ثابت شده پاراسمپاتیک وجود داشت و در ۸ نفر (۴۰٪) اختلال همزمان دو سیستم پاراسمپاتیک و سمپاتیک وجود داشت. در مطالعه ما از بین ۲۶ بیماری که اختلال اتونوم داشتند در ۲۴ نفر (۸۰٪) اختلال عملکرد مربوط به سیستم پاراسمپاتیک وجود داشت که علت این اختلاف می تواند به محدود بودن تست ارزیابی اختلال اتونوم از نوع سمپاتیک در مطالعه ما باشد و اینکه در حقیقت اختلال در سیستم سمپاتیک بسیار نادرتر از نوع پاراسمپاتیک است. وجود اختلال عملکرد اتونوم نشانه ای از پیش آگهی بد در بیماران سیروز کبدی است. (۱۴)، این اختلال با هیپوناترمی همراه است (۱۶ و ۱۵) و در ایجاد فاصله QT طولانی در الکتروکاردیوگرام که یک یافته شایع در سیروز

جدول ۲: توزیع فراوانی اختلال عملکرد اتونوم بر حسب علت احتمالی سیروز

نوع اختلال عملکرد اتونوم	پاراسمپاتیک و پاراسمپاتیک		علت احتمالی سیروز
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
هیپاتیت B	۵ (۱۰۰٪)	۵ (۶۷/۱۶٪)	هیپاتیت B
هیپاتیت C	۶ (۸۵/۷٪)	۷ (۲۳/۳۴٪)	هیپاتیت اتوایمیون
هیپاتیت اتوایمیون	۱ (۱۰۰٪)	۱ (۳/۳۳٪)	کلانژیت اسکروزان اولیه
کلانژیت اسکروزان اولیه	۱ (۱۰۰٪)	۱ (۳/۳۳٪)	ناشناخته
ناشناخته	۱۰ (۶۶/۷٪)	۲ (۱۳/۳٪)	بیماری های متابولیک
بیماری های متابولیک	۱ (۱۰۰٪)	۱ (۳/۳۳٪)	کل
کل	۲۴ (۸۰٪)	۳۰ (۱۰۰٪)	

بحث

در بیمارانی که سیروز کبدی دارند شیوع بالایی از اختلال عملکرد اتونوم و نوروپاتی محیطی دیده می شود، گرچه اغلب آنها بی علامت هستند. (۶ و ۷)، گاستروپارازی که در بیماران سیروزی زیاد دیده می شود به این اختلال نسبت داده شده است. (۸)، اختلال عملکرد اتونوم بطور مشابه هم در سیروز الکلی و هم در سیروز غیر الکلی دیده می شود. (۶)، پاتوژنز این اختلال هنوز مشخص نشده است. (۶)، فاکتورهایی مثل تغییر در متابولیسم لپید، کمبود ویتامین B، مصرف الکل، مکانیسم های ایمنولوژیک و احتباس مواد سمی نیز با ایجاد اختلال عملکرد اتونوم مرتبط دانسته شده اند. (۷ و ۵)، مطالعات متعددی به بررسی شیوع این اختلال در افراد سیروزی پرداخته اند. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۲ توسط هندریش* و همکارانش روی ۶۰ بیمار مبتلا به سیروز انجام شد تنها ۴۵٪ بیماران اختلال عملکرد پاراسمپاتیک داشتند. (۹)، در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۳ توسط کمپلر** و همکارانش انجام شد از ۲۱ بیماری که علت احتمالی سیروز آنها هیپاتیت B بود، ۱۸ نفر (۸۵/۷۱٪) اختلال اتونوم داشتند و از ۲۸ بیماری که به علل دیگر دچار سیروز شده بودند، ۲۳ نفر (۸۲/۱۴٪) اختلال اتونوم داشتند. (۱۰)، در مطالعه ما در تمام بیمارانی که علت احتمالی سیروز آنها هیپاتیت B (۵ نفر)، هیپاتیت اتوایمیون (۱ نفر)، کلانژیت اسکروزان اولیه (۱ نفر)، بیماری متابولیک ویلسون (۱ نفر) بود اختلال اتونوم از نوع پاراسمپاتیک وجود داشت. از ۷ بیماری که علت احتمالی سیروز آنها هیپاتیت C بود، ۶ نفر (۸۵/۷٪) و از ۱۵ بیماری که علت سیروز آنها ناشناخته بود، ۱۰ نفر (۶۶/۷٪) اختلال عملکرد اتونوم از نوع پاراسمپاتیک داشتند. از بین کسانی که علت سیروز آنها ناشناخته بود، ۲ نفر (۱۳/۳٪) اختلال عملکرد همزمان دو سیستم پاراسمپاتیک و سمپاتیک داشتند. در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۴ در ایتالیا، توسط گونتیل*** و همکارانش روی ۱۱۳ بیمار سیروز انجام شد فراوانی کلی اختلال اتونوم در این بیماران ۶۰٪ (۷۱٪ در الکلی ها و ۵۷٪ در غیر الکلی ها) گزارش شده است در این مطالعه نیز مانند مطالعه ما فراوانی

* Hendrichse MT
** Kempler P
*** Gontile S
**** Dillon
***** Fleckenstein JF
***** Bajaj BK

نتیجه گیری

در بیماران سیروزی با اختلال عملکرد اتونوم، شیوع بالاتری از آنسفالوپاتی کبدی دیده می شود. شاید تاخیر در ترانزیت روده باریک به دلیل اختلال عملکرد اتونوم در افزایش بیشتر آنسفالوپاتی در این بیماران موثر باشد. هم چنین اختلال عملکرد اتونوم می تواند فرد را مستعد خونریزی از واریس نیز نماید. (۱۸ و ۱۹)، برگشت پذیری پلی نوروپاتی و بهبود اختلال عملکرد اتونوم پس از پیوند کبد نشان داده شده است. (۶)

پیشرفته است، موثر می باشد. (۱۷)، با توجه به اینکه سیستم عصبی اتونوم نقش مهمی در برقراری هموستاز قلبی عروقی دارد بنابراین اختلال عملکرد اتونوم در ایجاد سندرم گردش خون هیپردینامیک نقش دارد. در افراد سیروتیکی که اختلال عملکرد اتونوم دارند این اختلال چشمگیرتر و شدت آن با درجه اختلال اتونوم مرتبط است. (۱۴ و ۱۵)

REFERENCES

- Bajaj BK, Agarwal MP, Krishna Ram B. Autonomic neuropathy in patients with hepatic cirrhosis. *Postgrad Med J* 2003;79:408-11.
- Rangari M, Sinha S, Kapoor D, Mohan JC, Sarin SK. Prevalence of autonomic dysfunction in cirrhotic and noncirrhotic portal hypertension. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 707-13.
- Nicholas VG, Consuelo SP, Michael ER, Kenneth MS, Adrian R. Autonomic dysfunction and gastroparesis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 72-76.
- Joye Varghese S, Balan N, Naveen B, Caroline-Selvi K, Jayapalan K, Jayanthi V. Does autonomic dysfunction in cirrhosis liver influence variceal bleed?. *Ann Hepatol* 2007;6:104-7.
- Hendrickse MT, Triger DR. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Clin Auton Res* 1993; 3: 227-31.
- Pérez-Peña J, Rincón D, Bañares R, Olmedilla L, Garutti I, Grigorov I, et al. Autonomic neuropathy in end-stage cirrhotic patients and evaluation after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003;35:1834-5.
- Chaudhry V, Corse AM, O'Brian R, Cornblath DR, Klein AS, Thuluvath PJ. Autonomic and peripheral (sensorimotor) neuropathy in chronic liver disease: a clinical and electrophysiologic study. *Hepatology* 1999; 29: 1698-703.
- Hendrickse MT, Thuluvath PJ, Triger DR. Natural history of autonomic neuropathy in chronic liver disease. *Lancet* 1992;339:1462-4.
- Verne GN, Soldevia-Pico C, Robinson ME, Spicer KM, Reuben A. Autonomic dysfunction and gastroparesis in cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 72-6.
- Kempler P, Szalay F, Váradi A, Keresztes K, Kádár E, Tanczos E, et al. Prolongation of the QTc-interval reflects the severity of autonomic neuropathy in primary biliary cirrhosis and in other non-alcoholic liver diseases. *Z Gastroenterol* 1993; 31 Suppl 2: 96-8.
- Gentile S, Marmo R, Peduto A, Montella F, Coltorti M. Autonomic neuropathy in liver cirrhosis: relationship with alcoholic aetiology and severity of the disease. *Ital J Gastroenterol* 1994; 26: 53-8.
- Dillon JF, Plevris JN, Nolan J, Ewing DJ, Neilson JM, Bouchier IA, et al. Autonomic function in cirrhosis assessed by cardiovascular reflex tests and 24-hour heart rate variability. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1544-7.
- Fleckenstein JF, Frank S, Thuluvath PJ. Presence of autonomic neuropathy is a poor prognostic indicator in patients with advanced liver disease. *Hepatology* 1996; 23: 471-5.
- Trevisani F, Sica G, Mainquà P, Santese G, De Notariis S, Caraceni P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* 1999; 30:1387-92.
- Decaux G, Cauchie P, Soupart A, Kruger M, Delwiche F. Role of vagal neuropathy in the hyponatraemia of alcoholic cirrhosis. *Br Med J* 1986; 293: 1534-6.
- Hendrickse MT, Triger DR. Vagal dysfunction and impaired urinary sodium and water excretion in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 750-7.
- Bernardi M, Calandra S, Colantoni A, Trevisani F, Raimondo ML, Sica G, et al. Q-T interval prolongation in cirrhosis: prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998; 27: 28-34.
- Maheshwari A, Thomas A, Thuluvath PJ. Patients with autonomic neuropathy are more likely to develop hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2004; 49: 1584-8.
- Thuluvath PJ. Higher prevalence and severity of hepatic encephalopathy in patients with HCV cirrhosis and diabetes mellitus: is presence of autonomic neuropathy the missing part of the puzzle?. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2244-6.