

Selma YAZICI<sup>1</sup>  
Mehmet YAZICI<sup>2</sup>  
Sinan ALBAYRAK<sup>2</sup>  
Sevim MAKARÇI<sup>3</sup>  
Melek KOLBAŞI<sup>4</sup>  
Enver ERBİLEN<sup>5</sup>  
Ramazan AKDEMİR<sup>6</sup>  
Safnaz ATAOGULU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Düzce Üniversitesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD. Düzce,

<sup>2</sup> Düzce Üniversitesi Kardiyoloji AD. Düzce,

<sup>3</sup> Kızılcahamam Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Ankara,

<sup>4</sup> Kütahya Devlet Hastanesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kliniği, Kütahya,

<sup>5</sup> Dumlupınar Üniversitesi Kardiyoloji AD. Kütahya,

<sup>6</sup> Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara.

Submitted/Başvuru tarihi:  
05. 10. 2009  
Accepted/Kabul tarihi:  
09. 11. 2009  
Registration/Kayıt no:  
09 11 80

**Corresponding Address  
/Yazışma Adresi**

Yrd. Doç. Dr.Selma YAZICI,  
Duzce Universitesi Tıp  
Fakültesi  
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon  
AD. 81620, DÜZCE

Tel: 0090-380-5414107,  
Faks: 0090-380 5414486

drselmayazici@yahoo.com

© 2010 Düzce Medical Journal  
e-ISSN 1307- 671X  
www.tipdergi.duzce.edu.tr  
duzcetipdergisi@duzce.edu.tr

## **Fibromiyalji Sendromunda Kardiyovasküler Sistemin Değerlendirilmesi: Doku Doppler Ekokardiyografik İnceleme**

### **Evaluation of Cardiovascular System in Fibromyalgia Syndrome: Tissue Doppler Echocardiographic Investigation**

#### **ÖZET**

**Amaç:** Biz Fibromiyalji (FM) hastalarında kardiyak yapı ve fonksiyonların hem geleneksel hem de yeni ve faydalı bir metot olan doku Doppler ekokardiyografik (DDE) yöntemle incelemeyi amaçladık. Ayrıca, hastalığın patogenezinde olası mekanizmalardan biri olarak gösterilen otonom fonksiyon bozukluğunu elektrokardiyografik olarak QT parametrelerini (QT maksimum, QT minimum ve QT dispersiyonu) ölçerek değerlendirdik.

**Yöntem:** Çalışma aynı kliniğe başvuran 42 hasta (ortalama yaş 41, 38 kadın ) ve kontrol grubu olarak alınan tamamen sağlıklı 38 kişi üzerinde yapıldı. Bireylerin her birine tam bir fizik muayene, elektrokardiyografik (50 mm/s hızla kaydedilen) ve ekokardiyografik (hem geleneksel, hem de DDE) ile değerlendirme yapıldı.

**Bulgular:** Elektrokardiyografik kayıtların analizinde QT dispersiyonunda hafif fakat istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış saptandı. Geleneksel ekokardiyografik parametreler açısından hasta grubu ile kontrol grubu benzerdi. Bununla birlikte bu çalışmanın önemli bir bulgusu hasta grubunda DDE yöntemi ile saptanan gevşeme bozukluğu idi. Em dalga hızı ve Em/Am oranları FM hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla,  $p < 0.005$ ,  $p < 0.01$ ). Sm ve Am dalga hızları ise her iki grupta da benzerdi.

**Sonuç:** Bu çalışmada hasta grubunda DDE yöntemi ile saptanan sol ventrikülün gevşeme bozukluğu FM'de görülen yorgunluk ve nefes darlığı gibi bazı semptomları kısmen açıklayabilir. Ayrıca tam bir kardiyak değerlendirme yapılması ile fibromiyaljinin patogenezindeki otonomik disfonksiyon teorisini destekleyecek bulgular elde edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromiyalji, QT dispersiyonu, ekokardiyografi.

#### **ABSTRACT**

**Aim:** We aim to investigate besides the cardiac structures and functions by both conventional methods and Tissue Doppler Echocardiography (TDE) which is a new and useful method in patients with Fibromyalgia (FM). Additionally, we evaluated QT parameters (QT maximum, QT minimum and QT dispersion) with the use of electrocardiography in order to measure the autonomic dysfunction which is a possible mechanism in the pathogenesis of the disease.

**Methods:** The study was performed on 42 patients (mean age 41 years, 38 female) and 38 completely healthy subjects (35 female, mean age of 42 years) who were admitted to the same clinic were collected as the control group. All the individuals were undergone a complete physical examination, electrocardiography (recordings were displayed at 50 mm/s speed) and echocardiography evaluation (both conventional methods and TDE).

**Results:** Analysis of electrocardiographic recordings revealed mildly increased mean QT dispersion in the patient group, but this difference was statistically insignificant. Analysis of conventional echocardiographic parameters revealed similar results between the patient group and the control cases. However, an important finding of this study is that significant diastolic dysfunction was found in the patient group which was recorded with the TDE technique. Em wave velocity and Em/Am ratios were significantly lower in patients with FM compared with controls ( $p < 0.005$ ,  $p < 0.01$ , respectively). Sm and Am waves velocities were similar in both groups.

**Conclusion:** In this study, significant left ventricular diastolic dysfunction which was detected by TDE technique can partly explain several symptoms such as fatigue and dyspnea in FM. In addition, fully cardiac evaluation of patients with FM might be obtained supporting findings the autonomic dysfunction theory in fibromyalgia pathogenesis.

**Key words:** Fibromyalgia, QT dispersion, echocardiography

## GİRİŞ

Fibromiyalji (FM) nedeni bilinmeyen kas iskelet ağrılarının %2'sinden sorumlu ve toplumun %10–12 kadarında görülen herhangi yapısal bozukluğun eşlik etmediği kronik yaygın bir ağrı sendromudur (1-2). Bu sendromun patogenezinde pek çok mekanizma öne sürülmüşse de bunların hiçbiri henüz yeterince genel kabul görmemiştir. FM sendromunda çeşitli tanımlanan önemli bir patogeneze otonom sinir sistem bozukluğudur. Otonom sinir sisteminde sempatovagal dengenin bozulması hastalığın ana etmeni olduğu kabul edilmektedir. FM'de olan aşırı ağrı algısına bağlı olarak hastalarda sempatik hiperaktivasyon olduğu ileri sürülmüştür (3). Etyopatogeneze ışık tutmak amacıyla FM hastalarında otonom sinir sisteminin farklı yöntemlerle incelendiği birçok çalışma yapılmış olup birbirini kısmen destekler sonuçlar elde edilmiştir (4-12). Bunlardan özellikle bazılarında FM hastalarında aktif, pasif şekilde uyarılar, ses, ayağa kalkma, soğuk gibi çeşitli uyaranlara elde edilen zayıf sempatik yanıt FM'deki bozulmuş olan otonom tonusun önemli bir rolü olabileceğini düşündürmüştür (4,6,9).

Bu çalışmaların sonuçlarından hareketle FM'de sık görülen efor dispnesi, halsizlik, yorgunluk ve taşikardi gibi semptomların patogenezin de sempatovagal dengesizliğin aracılık ettiği kardiyovasküler sistemdeki fonksiyon bozukluklarının da katkısı olabileceği akla gelmektedir. Fakat FM'de kardiyovasküler sistemdeki değişikliklerin doku Doppler ekokardiyografi (DDE) yöntemi gibi yeni tekniklerle sistematik ve detaylı değerlendirildiği çalışma bulunmamaktadır. Biz çalışmamızda kardiyak yapı ve fonksiyonları geleneksel ekokardiyografik yöntemlere ek olarak DDE yöntemi de kullanarak inceledik. Ayrıca sempatovagal değişikliğin kardiyak yansımalarını gözlemek için, yine otonom disfonksiyon tarafından etkilendiği kardiyak hastalıklarda gösterilmiş, basit ve kullanışlı olan QT interval parametreleri hesaplandı ve bunlarla kardiyak parametreler arasındaki olası ilişki de araştırıldı (12).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Düzce Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon polikliniğine başvuran ardışık 67 hasta arasından ACR kriterlerine göre FM tanısı konan ve çalışma kriterlerine de uyan 42 hasta alındı (13). Hastalardan madde bağımlılığı, çalışmaya yeterli uyumu engelleyecek kognitif durum bozukluğu olanlar, önemli sistemik bir hastalığı (solunumsal, böbrek, endokrinolojik) olanlar, sürekli ilaç kullananlar (antihipertansif, trankilizan, antidepressan vb.) olmaması, akut veya kronik inflamasyona işaret eden eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) ve C-reaktif

protein (CRP) düzeyleri yüksek olanlar, klinik, ekokardiyografik ve gerekli olduğunda egzersiz stres testi yapılarak miyokard, perikard, kapak ve koroner arter hastalığı varlığı saptanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu kriterlere uyan 42 kişiden hasta grubu yaş ve cinsiyet dağılımı açısından benzer olan 38 tamamen sağlıklı bireyden kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan tüm bireylere psikiyatrik ve dahili açıdan tam bir değerlendirme, tam kan sayımı, temel biyokimyasal ve hormonal parametreler incelendi.

**Elektrokardiyografi (EKG):** Kayıt için işlem öncesi hastalara yeterli açıklamalar yapıp 15 dakika dinlenme sonrası ideal sıcaklıkta ki bir odada çekimler yapıldı. EKG çekimi Schiller AT 2 plus 2000 model EKG cihazı ile 50 mm/sn hızda çekildi. QT ölçümleri 12-derivasyonlu EKG'nin her bir derivasyonunda 10'luk büyütme yapan mercekle yardımıyla ve manuel olarak yapıldı. Maksimum QT intervali (QTmaks) QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadarki en uzun aralık, minimum QT intervali (QTmin) en kısa aralık ve bunların farkı da QT dispersiyonu (QTD) olarak alındı ve Bazett formülüne ( $QTc = QT / \sqrt{RR}$ ) göre kalp hızı için düzeltilti (12).

**Konvansiyonel ekokardiyografi ve Doku Doppler incelemesi:** Tüm hastaların Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerileri doğrultusunda M-mode ve 2-D görüntüleri, spektral ve renkli akım Doppler kayıtları 3,5 Mhz prob kullanılarak Vivid 3 ekokardiyografi cihazı (General Electric, Haifa, İsrail) ile alındı (14). İki boyutlu ekokardiyografik inceleme standart şekilde parasternal uzun ve kısa eksen, apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntüleri incelenerek yapıldı. İki boyutlu ekokardiyografi ve M-mode ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik sonu çapları (SV-SSÇ, SV-DŞÇ.), septum ve posterior duvar kalınlığı (SV-ADK, IVSK), ejeksiyon fraksiyonu (SV-EF), sol atriyum ve aort çapı ölçüldü. Transmitral pulsed-waved (PW) Doppler velosite kayıtları apikal 4 boşluk görüntüde örneklem volüm mitral kapakçık uçlarına konularak ve ardışık üç siklusun görüntüsü incelenerek yapıldı. E ve A dalga velositeleri sırasıyla erken diyastolde ve atriyal kontraksiyondan sonra ulaşılan en yüksek değerler olarak tanımlanırken bunlardan E/A oranı hesaplandı. DDE incelemede apikal 4-boşluk penceresinde anulus ve duvar bileşkesine örneklem volümü konularak sol ventrikül septum, lateral, anterior ve inferior duvar anuluslerine ait kayıtlar alındı. Bunlardan sistolik hız (Sm), erken ve geç diyastolik hızlar (Em ve Am) ölçüldü, Em/Am oranı hesaplandı. Bu değerlerin ortalaması alınarak global sol ventrikül (SV) fonksiyonları değerlendirildi

**İstatistiksel Analiz:** İstatistiksel değerlendirmeler SPSS 7,0 analiz programı ile bilgisayar ortamında yapıldı. Değişkenlerin standart dağılımları, sıklık ve yüzdeleri hesaplandı. Gruplar arasında eşit dağılıma sahip olan değişkenlerde student t testi, değişken dağılım oranına sahip olanlarda Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Çeşitli klinik parametre ve kardiyak yapı/fonksiyon parametreleri arasındaki ilişkiler parametrik ve nonparametrik korelasyon analizleri (Pearson veya Spearman) ile incelendi. P değeri 0.05 altında ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Her iki grubun klinik, demografik ve bazı laboratuvar

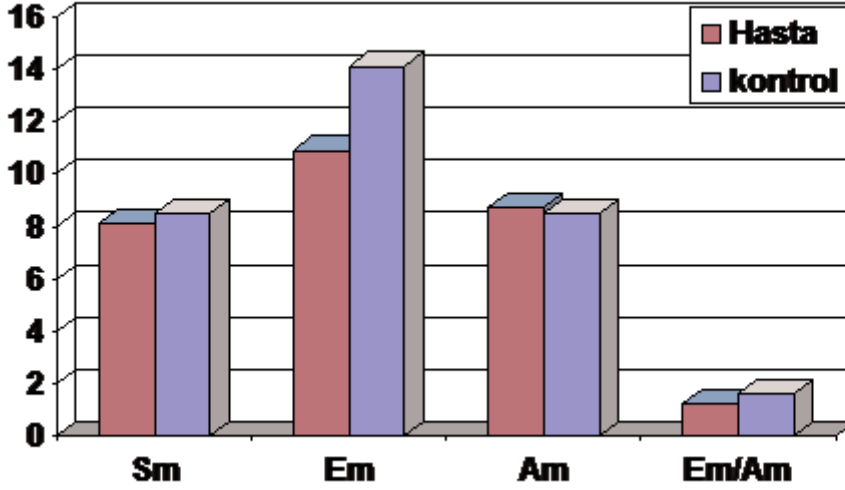
özellikleri Tablo 1’ de gösterilmiştir. Kontrol grubu ile FM grubu arasında vücut yüzey alanı, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri, lipit profilleri ve tam kan sayımı parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ , Tablo 1). Ayrıca FM grubu ile kontrol grubu arasında hem QT parametreleri hem de konvansiyonel ekokardiyografik parametreler açısından değerlendirme yapıldığında arada fark saptanmadı (hepsi için  $p>0.05$ , Tablo 2). Grafik 1’ de, Pulse-Wave Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreler gösterildi. Em dalga hızı ve Em/Am oranları FM hastalarında kontrollere kıyasla anlamlı düzeyde düşüktü (sırasıyla,  $p<0.005$ ,  $p<0.01$ ). Sm ve Am dalga hızları ise her iki grupta da benzerdi.

**Tablo 1.** Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik, Klinik ve Laboratuvar Özellikleri

Parametre	Hasta	Kontrol
	n=42	n=38
Yaş (yıl)	41±10	42±11
Cinsiyet(erkek /kadın)	4/38	3/35
Hastalık süresi (yıl)	2,8± 2,0	-
Vücut Yüzey Alanı(m <sup>2</sup> )	1,67±0,19	1,65±0,15
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	24,6±3,2	22,3±2,8
Diyastolik Kan Basıncı (mmHg)	83,1±9,2	79,7±8,9
Sistolik Kan Basıncı (mmHg)	131 ±11,8	127±12,7
Kalp Hızı(atım/dakika)	77,3±9,2	74,6±8,7
Total Kolesterol(mg/dl)	187±41	183±37
LDL- Kolesterol (mg/dl)	109±19	105±21
HDL- Kolesterol (mg/dl)	45±8,3	44±9,6
Trigliserit (mg/dl)	165±35	170±29
Hemogloblin (g/dl)	14,3±3,2	15,4±3,3

**Tablo 2.** Konvansiyonel Ekokardiyografik Parametreler ve QT İnterval Parametreleri

Parametre	KONTROL	HASTA
	n=38	n=42
SV- DSC (mm)	47.3± 6.7	46.7±5.7
SV- SSC (mm)	32.3±4.2	32.9±4.5
IVSK (mm)	9.61±1.0	9.56±1.0
SV- ADK (mm)	9.55 ±0.8	9.57 ±0.8
SV- FS (%)	32.4±6.7	31.9 ± 6.5
SV- EF (%)	62.6± 6.1	63.1± 5.9
Aort çapı (mm)	29.7±4.9	29.5±4.7
Sol atrium çapı (mm)	34.7±5.3	34.5 ±5.1
E maks (cm/s)	91.2±12.3	92.3±12.7
A maks (cm/s)	67.6± 9.5	68.2± 9.3
Emaks/Amaks oranı	1.34±0.16	1.35±0.17
QTC Maksimum	374 ±23	365±25
QTC Minimum	345 ±21	339 ±23
QTC Dispersiyonu	29.7±7,6	25,9 ± 6,3



Grafik 1. Pulse-Wave Doku Doppler Ekokardiyografik Parametreler

## TARTIŞMA

Otonom sinir sistemi fonksiyon bozukluğu bu karmaşık semptomatolojisi olan hastalığın patogenezi için önemli bir yer tutabilir. Önceki çalışmalarda FM hastalarında ayağa kalkma, soğuk, ses gibi çeşitli uyarılara elde edilen zayıf sempatik yanıtın FM'deki disotonominin bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (4,6,9). Kalp hızı değişkenliği ile birlikte değerlendirildiğinde bu otonom bozukluğun aşırı sempatik uyarıya bağlı olarak dış uyarılara yeterli sempatik yanıtın oluşturulamaması olduğu ileri sürülmüştür. Nitekim bunu destekler şekilde bir çalışmada Martinez ve ark. (9) aşırı adrenerjik uyarının adrenerjik reseptör desensitizasyonuna ve adrenerjik reseptörlerin down-regülasyonuna neden olduğunu göstermiştir. Bu down-regülasyon bazı hastalarda gösterildiği gibi stresör uyarılara verilecek yanıtı azaltabilir. Cohen ve ark. (15) çalışmasında FM hastalarında ayağa kalkış sırasında anormal kan basıncı düşüşü yani yetersiz sempatik yanıt oluştuğunu bildirmiştir. Bunu istirahat halinde artmış olan sempatik aşırı stimülasyon nedeniyle ayağa kalkma ve benzeri uyarılara yeterli yanıtın oluşmadığı şeklinde açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da FM hastalarında daha önceki az sayıdaki çalışmada yapıldığı gibi QT interval analizi yapıldı (12). QT intervali EKG ve holter inceleme sırasında kolaylıkla hesaplanabilen ventrikül depolarizasyon, repolarizasyon döngüsünü gösteren bir ölçüttür. QT intervali otonomik tonüs tarafından etkilenir ve elektriksel uyarıya kalp kasının cevabını göstermektedir. QT intervalindeki değişim artışı yani (QT dispersiyonu) elektriksel instabilite, ventriküler taşikardi ve fibrilasyon ile ani ölümün önemli bir

öngördürücüsüdür (16). Sempatik aktivite artışına bağlı olarak QT dispersiyonunun artması tehlikeli ventriküler aritmilere eğilimi arttırmaktadır (17). Vagal parasempatik uyarı tarafından dengelenmemiş sempatik uyarı kalp kasında elektriksel dengesizliğe yol açarak ani kalp ölümü riskini arttırmaktadır (18). Bizim çalışmamızda FM grubunda QTC ve QT dispersiyonunun artmış olduğu fakat bu farkın hasta sayısının azlığına bağlı olarak İstatistiksel anlamlılığa ulaşmadığı gözlemlendi. Bizim sonuçlarımız genel olarak Naschitz ve ark. (12)'nin yakın zamanda yayınlanmış çalışma sonuçları ile uyumludur. Hastalarımızın tümünde QT interval ölçümlerinin holter monitorizasyon ile yapılamayışı dolayısıyla elle ölçülen QT interval ölçümlerinde gösterilen intraobserver ve interobserver hata payının yüksek oluşu da bunda etkili olabilir (19)

Son zamanlarda birçok durumda kullanılmış yeni bir metod olan doku Doppler incelemenin miyokardın sistolik ve diyastolik işlevleri konusunda geleneksel ekokardiyografik yöntemlere belirgin olarak üstün olduğu gösterilmiştir. Sistolik yetersizliği olan hastalarda  $\beta$  reseptör oranındaki azalışa bağlı olarak oluşan  $\beta$ -adrenerjik uyarı azlığı sonuçta kasılma için yetersiz uyarı oluşturur (20). Shan ve ark. (21)'nin yaptığı bir çalışma da koroner arter hastalığı olup bypass operasyonu yapılan 10 hastada pulsed doku Doppler ile operasyon öncesinde 20 miyokardiyal segmentten ölçüm yapılmış, operasyon sırasında kardiyopleji öncesinde ilgili segmentlerden biyopsiler alınmış ve alınan biyopsi örnekleri  $\beta$  reseptör yoğunluğu ve fibrozis açısından değerlendirilmiştir. Bu çalışmada normal miyokard segmentlerin daha yüksek sistolik ve erken diyastolik dalga boylarına

sahip olduğu ayrıca  $\beta$  reseptör yoğunluğunun da fazla olduğu ve intersisyel fibrozisin daha az olduğu saptanmıştır. Sonuçta intersisyel fibrozis ve  $\beta$  reseptör yoğunluğunun DDG ile elde edilen dalga boyları ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bu sonuçları destekler şekilde biz de çalışmamızda hasta grubumuzda elde edilen doku Doppler parametrelerinden Em'de anlamlı azalma saptadık. Çalışmamızda Em'nin azalması FM'de öne sürülen otonom sempatik hiperaktivasyona bağlı sempatik reseptör down-regülasyonu sonucu beta reseptör sayısının azalmasının kardiyak yansıması olarak kabul edilebilir. Em azalmasının bir diğer nedeni olan kardiyak miyosit azalması hastaların genç yaşta oluşu kardiyak herhangi bir patolojilerinin olmaması nedeniyle uzak bir ihtimal olarak görülmektedir. Çalışmamızın DDE parametreleri FM'de kardiyak fonksiyonları değerlendirmede çalışmamız bu yöntemin klasik ekokardiyografik parametrelere ek olarak kullanıldığı ilk çalışma olması nedeniyle literatür bilgileri ile karşılaştırılmadı. Kardiyak hastalıklara bağlı gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğunun hastalarda egzersiz kapasitesinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir (22,23). Sempatik reseptör down - regülasyonuna bağlı olarak gelişen kardiyak gevşemedeki bozukluk benzer yolla FM hastalarda var olan egzersiz kapasitesindeki azalmayı açıklayabilecek bir neden olabilir.

Henüz kabul edilmiş bir patogenezi olmayan FM'nin etyopatogenezinin açıklanmasında ve daha iyi anlaşılmasında kardiyak fonksiyonlardaki muhtemel bozuklukların da önemli bir katkısı olabileceği düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda hem geleneksel hem de yeni bir yöntem olan doku Doppler değerlendirme yapılan hastalarda DDG ile saptanan diyastolik disfonksiyonun bu hastalardaki en sık semptomlar olan yorgunluk ve efor kapasitesindeki azalmada kısmı bir rolünün olabileceğini akla getirmektedir. Çalışmamızda hasta seçimindeki titizlikten de kaynaklanan sayının az oluşu kısmen sonuçlarımızın istatistiksel gücünü de zayıflatmaktadır. Ayrıca kardiyovasküler etkilerin beklenenden daha hafif olmasında hastalarımızın hastalık süresinin nisbeten az oluşu etkili olabilir. Bu nedenle çalışmanın daha geniş hasta grubunda ve prospektif bir dizayn ile yapılmasına gerek olduğu açıktır. Çalışmamız FM'de klasik ekokardiyografik incelemelerle saptanamayacak kadar hafif kardiyak etkilenmelerin doku Doppler yöntemi kullanılarak gösterildiği ilk çalışma olması yönüyle oldukça önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Croft P, Rigby AS, Boswell R, Schollum J, Silman A: The prevalence of chronic widespread pain in the general population. *J Rheumatol.* 20:710-713, 1993.
2. Marder WD, Meenan RF, Felson DT, et al: Editorial: the present and future adequacy of rheumatology manpower: a study of health care needs and physician supply. *Arthritis Rheum.* 34:1209-1217, 1991.
3. Baron R: Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: Does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve.* 22:678-695, 1999.
4. Vaeroy H: Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 16:1460-1465, 1989.
5. Elam M: Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain* 48:371-375, 1992.
6. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M: Orthostatic sympathetic derangement in subject with fibromyalgia. *J Rheumatol* 24:714-718, 1997.
7. Kelemen J, Láng E, Bálint G, Trócsányi M, Müller W: Orthostatic sympathetic derangement of baroreflex in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 25:823-825, 1998.
8. Raj SR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H: Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol.* 27:2660-2665, 2000.
9. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, Tunin C, Chang HC, Kan JS, Rowe PC: Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 15:239-246, 1997.
10. Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME: Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: A Heart Rate Variability Analysis *American Collage of Rheumatology.* 41:1966-1971, 1998.
11. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D: Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 29:217-227, 2000.
12. Naschitz JE, Slobodin G, Sharif D, Fields M, Isseroff H, Sabo E, Rosner I: Electrocardiographic QT interval and cardiovascular reactivity in fibromyalgia differ from chronic fatigue syndrome. *Eur J Int Med.* 19: 187-191, 2008.
13. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al: The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 33:160-72, 1990.
14. Henry WL, DeMaria A, Gramiak R, King DL, Kisslo JA, Popp RL, Sahn DJ, Schiller NB, Tajik A, Teichholz LE, Weyman AE: Report of the American society of echocardiography committee on nomenclature and standards in two dimensional imaging. *Circulation.* 62:212-217, 1980.
15. Cohen H, Neumann L, Alhosshe A, Kotler M, Abu-shakra M, Bukila D: Abnormal sympatovagal balance in men with Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 28:3 581-588, 2001.
16. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, Pool J, Lubsen J: QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden

- death due to cardiac arrest. *Circulation*. 83:1888–1894, 1991.
17. Watanabe T, Ashikaga T, Nishizaki M, Yamawake N, Arita M: Association of insulin with QTc dispersion. *Lancet*. 350:1821–1822, 1997.
  18. Zipes DP: The long QT syndrome: a Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*. 84:1414–1419, 1992.
  19. Marfella R, Guld'ero P, Siniscalchi M: Morning Blood pressure peak QT intervals and sympathetic activity in hypertensive patients *Hypertension*. 41:123-127, 2003.
  20. Isaz K: Tissue Doppler imaging for assessment left ventricular systolic and diastolic Function *Current Opinion in Cardiology*. 17:431-442, 2002.
  21. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Shimoni S, Letsou GV, Reardon MJ, Howell JF, Zoghbi WA, Nagueh SF: Relation Of Tissue Doppler derived myocardial Velocities to myocardial structure and beta adrenergic receptor density in man. *J Am. Coll. Cardiol*. 36:891-6, 2000.
  22. Kass DA, Bronzwaer JGF, Paulus WJ. What Mechanisms Underlie Diastolic Dysfunction in Heart Failure? *Circ Res*. 94:1533-1542, 2004.
  23. Gutierrez C, Blanchard DG: “Diastolic Heart Failure: Challenges of Diagnosis and Treatment” *American Family Physician*. 69:2609–16, 2004.