

Klinik Araştırma

Metabolik Sendrom Varlığı ve Şiddeti ile Ventriküler Repolarizasyon Dispersiyonu ve QRS Fragmentasyonu İlişkisi

Uzm.Dr. Kevser Gülcihan BALCI*, Doç.Dr. Mehmet Kadri AKBOĞA*, Uzm.Dr. Samet YILMAZ*, Asist.Dr. İlke ERBAY*, Asist.Dr. İdris YAKUT*, Doç.Dr. Mustafa Mücahit BALCI*, Doç.Dr. Orhan MADEN*, Doç.Dr. Hatice SELÇUK*, Doç.Dr. Mehmet Timur SELÇUK*

Öz

Amaç: Metabolik sendrom hastalarında, QT uzaması ve QRS fragmentasyonu (fQRS) sıklığında artışı da içeren elektrofizyolojik anormallikler daha önce bildirilmiştir. Bu nedenle, metabolik sendrom hastalarında QT süresi, Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve fQRS sıklığı ile bu parametrelerin metabolik sendrom kriter sayısı olarak ifade edilen metabolik sendrom şiddeti ile ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu kesitsel çalışmaya kardiyoloji polikliniğine başvuran ve metabolik sendrom kriterlerini karşılayan 110 hasta (32 erkek, ortalama yaş $57,4 \pm 7,9$ yıl) dahil edildi. Ayrıca, metabolik sendrom olmayan 97 gönüllü kontrol (35 erkek, ortalama yaş $56,3 \pm 10,3$ yıl) grubu olarak dahil edildi.

Bulgular: QTc süresi, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı metabolik sendrom hastalarında anlamlı derecede uzun bulundu ($p=0,004$, $p<0,001$ ve $p<0,001$). Ayrıca, fQRS metabolik sendrom hastalarında daha sık gözlemlendi ($p=0,003$). QTc süresi, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranının metabolik sendrom kriter sayısı ile orta düzeyde anlamlı korelasyon gösterdiği bulundu ($p<0,001$). fQRS'un ise metabolik sendrom parametreleriyle zayıf ama anlamlı bir korelasyonu mevcuttu ($p=0,009$).

Sonuç: QTc süresi, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı metabolik sendrom hastalarında uzamıştır ve de fQRS sıklığı artmıştır. Fakat metabolik sendrom ile ventriküler aritmilerin ilişkisini ileriye dönük çalışmalarla değerlendirmek gerekir.

Anahtar Kelimeler: Metabolik sendrom, Elektrokardiyografi, Aritmi

The Relationship Between Ventricular Repolarization Dispersion and fQRS with the Presence and Severity of Metabolic Syndrome

Abstract

Objective: Among metabolic syndrome population, electrophysiological abnormalities including QT prolongation and the higher incidence of fragmented QRS (fQRS) have been reported. Therefore, we aimed to evaluate the QT duration, Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and fQRS in patients with metabolic syndrome, and to investigate if these indices are related to the metabolic syndrome severity represented as the number of metabolic syndrome criteria.

Material and Method: In this cross-sectional study, a total of 110 patients (32 male, mean age 57.4 ± 7.9 years) who were admitted to cardiology outpatient clinics and have fulfilled the criteria of metabolic syndrome were included. Also, 97 patients without metabolic syndrome (35 male, mean age 56.3 ± 10.3 years) were selected as control group.

Results: The QTc, Tp-e intervals and Tp-e/QTc ratio were significantly increased in metabolic syndrome group compared to the control group ($p=0.004$, $p<0.001$, $p<0.001$; respectively). Also, the incidence of fQRS was significantly higher in the metabolic syndrome group ($p=0.003$). The QTc, Tp-e intervals and Tp-e/QTc ratio showed moderate and significant positive correlation with the number of metabolic syndrome criteria ($p<0.001$). fQRS showed weak but significant positive correlation with the number of metabolic syndrome parameters ($p=0.009$).

Conclusions: The QTc, Tp-e intervals and Tp-e/QTc ratio are prolonged in patients with metabolic syndrome and the incidence of fQRS is higher in such population. However, further studies with prospective design are needed to evaluate the patients with metabolic syndrome for the probability of ventricular arrhythmias.


Keywords: Metabolic syndrome, Electrocardiography, Arrhythmia

*Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Yazışma Adresi: Kevser Gülcihan Balcı, Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. e-posta: kevs84@gmail.com

Geliş Tarihi: 04.12.2017 Kabul Tarihi: 15.12.2017

☒: Bu çalışma 33. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde poster sunum olarak kabul edilmiştir.

Quick Response Kod:	Bu makaleye online erişim
	Website: http://www.medicalnetwork.com.tr • e-posta: kardiyoloji@medicalnetwork.com.tr
	Bu çalışmanın kaynak olarak gösterimi: Balci KG, Akboğa MK, Yılmaz S, Erbay İ, Yakut İ, Balci MM, Maden O, Selçuk H, Selçuk MT. Metabolik Sendrom Varlığı ve Şiddeti ile Ventriküler Repolarizasyon Dispersiyonu ve QRS Fragmentasyonu İlişkisi. MN Kardiyoloji 2018;25(1):8-12

Giriş

Metabolik sendrom (MS) insülin direnci ile beraber santral obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı ve hiperglisemi gibi farklı kardiyovasküler risk faktörlerini de içeren klinik bir durumdur.¹ Daha önce MS hastalarında artmış miyokard enfarktüsü ve mortalite bildirilmiştir.^{2,3} Eşlik eden geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız, elektrokardiyografi (EKG) parametrelerinin mortalite öngördürücü olarak kullanımı değişik hasta gruplarında önerilmiştir.⁴⁻⁷ MS hastalarında ise yüzeyel EKG'de azalmış kalp hızı değişkenliği, sol ventrikül hipertrofisi, QT uzaması ve fQRS sıklığında artış gibi elektrofizyolojik anormallikler daha önce bildirilmiştir.⁸⁻¹¹

Her ne kadar QT süresi ve Tp-e aralığı ventriküler repolarizasyonu gösterse de, yeni olarak Tp-e/QT oranının repolarizasyon anormalliklerini daha iyi gösterebileceği belirtilmiştir.¹² RSR formunda değişik morfolojilerde QRS'leri içeren fQRS, miyokardiyal fibrozis ve skarının yanı sıra aritmik yatkınlığı da gösteren bir EKG parametresidir.^{13,14} Değişik kalp hastalıklarında, QT süresi, Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve fQRS, aritmi ve mortalite ile ilişkisinin önemi ortaya konmuş EKG değişkenleridir.¹⁴⁻¹⁶ Bu çalışmanın amacı, MS hastalarında QT süresi, Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve fQRS'i değerlendirmek ve de metabolik sendrom kriter sayısındaki fazlalıkla ifade edilen MS ciddiyeti ile ilişkisini ortaya koymaktır.

Gereç ve Yöntem

Bu kesitsel çalışmaya, 110 MS hastası (32 erkek, ortalama yaş $57,4 \pm 7,9$ yıl) ve 97 sağlıklı gönüllü (35 erkek, ortalama yaş $56,3 \pm 10,3$ yıl) kontrol grubu olarak dahil edildi. Son dönem böbrek hastalığı, tiroid fonksiyon bozukluğu, kronik akciğer hastalığı, enflamatuvar hastalık ile kanser tanısı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Ek olarak daha önceden aritmi, koroner arter hastalığı tanısı olanlarla kalp pili bulunan hastalar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için hastalardan onam ve kurumumuzdan da izin ve etik kurul onayı alındı.

Yaş, cinsiyet, sigara içiciliği, bel çevresi ve kalp hızı

her hasta için kayıt edildi. Hastalar National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) kılavuzuna göre tanımlanan kriterlerin en az üçünü sağlıyorsa MS olarak kabul edildi [bel çevresi kalınlığı (erkeklerde >102 cm, kadında >88 cm), yüksek trigliserid (>150 mg/dL), azalmış yüksek dansite lipoprotein kolesterol düzeyi (erkeklerde <40 mg/dL, kadında <50 mg/dL), yüksek kan basıncı ($>130/85$ mmHg) ya da antihipertansif tedavi altında olmak ve yüksek açlık kan şekeri (>100 mg/dL) ya da antidiyabetik ilaç tedavisi alıyor olmak].¹⁷

Her hastaya standart 12 derivasyonlu EKG dinleniminde iken çekildi (25 mm/s, 10 mm/mV). fQRS daha önce tanımlandığı üzere değişik RSR morfolojilerini içeren (QRS süresi <120 ms) EKG anormallikleri olarak her hastada değerlendirildi.¹⁸ Düzeltilmiş QT aralığı (QTc) Bazett formülü ile hesaplandı. Tp-e aralığı ise T dalgası pikinden T dalgası bitimine kadar olan süre olarak tanımlandı ve prekordiyal derivasyonlarda ölçüm yapıldı.

Verilerin analiz edilmesinde SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States) paket bilgisayar programı kullanıldı. Değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler yüzde (%) olarak verildi. Değişkenlerin karşılaştırmaları Student's t-testi ya da Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Korelasyon analizleri için Spearman korelasyon testi kullanıldı. P değerinin 0,05'den küçük ise sonuç anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil olan toplam 207 hastaya ait klinik bilgi ve bulgular tablo 1'de gösterilmiştir. MS grubunda, hipertansiyon ve diyabet sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla idi ($p<0,001$). Yine MS grubunda bel çevresi kontrol grubuna göre daha fazla idi ($p<0,001$). QT süresi, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı MS grubunda anlamlı derecede uzun bulundu ($p=0,004$, $p<0,001$, $p<0,001$). Ayrıca, fQRS sıklığı MS grubunda daha fazla idi (MS %14,5 vs. kontrol grubu %3,1; $p=0,003$). MS kriter sayısı ile EKG değişkenleri arasındaki korelasyon analizleri tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Çalışmaya dahil olan hastaların demografik ve klinik özellikleri (n=207)

Değişkenler	MS grubu (n=97)	Kontrol grubu (n=110)	p
Yaş, yıl	56,3 ± 10,3	57,4 ± 7,9	0,399
Kadın cinsiyet, n (%)	62 (63,9)	78 (70,9)	0,283
Hipertansiyon, n (%)	22 (22,7)	91 (82,7)	<0,001
Diyabet, n (%)	8 (8,2)	64 (58,2)	<0,001
Sigara, n (%)	15 (15,5)	24 (21,8)	0,287
Bel çevresi, cm	89,8 ± 7,7	105,3 ± 10,2	<0,001
Tp-e aralığı, ms	67,3 ± 15,0	80,4 ± 15,8	<0,001
QTc, ms	407 ± 34	422 ± 28	0,004
Tp-e/QTc oranı	0,17 ± 0,04	0,19 ± 0,04	<0,001
fQRS, n (%)	3 (3,1)	16 (14,5)	0,003
Kalp hızı, atım/dk	76,9 ± 13,5	78,7 ± 16,7	0,401

fQRS: QRS fragmentasyonu, MS: Metabolik sendrom, QTc: Düzeltilmiş QT

Tablo 2: Total metabolik sendrom skoru ile EKG parametreleri arasındaki korelasyon analizleri

Değişkenler	r	p
Tp-e aralığı	0,422	<0,001
QTc	0,303	<0,001
Tp-e/QTc oranı	0,307	<0,001
fQRS	0,181	0,009
Kalp hızı	0,049	0,485

fQRS: QRS fragmentasyonu, QTc: düzeltilmiş QT

Metabolik sendrom şiddeti ile QTc süresi, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı arasında orta düzeyde fakat anlamlı bir korelasyon izlendi ($r=0,303$, $r=0,422$, $r=0,307$; $p<0,001$). fQRS ile MS şiddeti arasında ise zayıf ama anlamlı bir korelasyon gözlemlendi ($r=0,181$, $p=0,009$).

Tartışma

Bu çalışma MS hastalarında normal hastalara göre ventrikül repolarizasyonunda değişkenlik olduğunu ve fQRS gibi aritmi belirteçlerinin daha fazla görüldüğünü göstermiştir. Ayrıca MS şiddeti ile aritmi belirteçleri arasında da bir ilişki olabileceğini göstermiştir.

Metabolik sendrom, kalp kası yapısında değişik mekanizmalar üzerinden değişime yol açmaktadır. Eşlik eden hipertansiyon ve insülin direnci (İD), kalp hücrelerinde ve dokularda yeniden biçimlenmenin gelişmesine katkıda bulunur. İD varlığı protrombotik ve proenflamatuvar bir zemine yol açarak sol ventrikül hipertrofisi ve fibrozis gelişmesine neden olur.^{19,20} Ayrıca sempatik sinir sistemini de aktive eder. İD, hücre membranı duyarlılığını arttırarak ve hipokalemi oluşmasına neden olarak kardiyak repolarizasyonda değişkenliğe yol açabilir.¹¹ Ayrıca hiperlipidemisinin kendisi de endotelial nitrit

üretim ve salınımını azaltarak protein kinaz C üzerinden QT uzamasına neden olabilir.²⁰⁻²² Artmış repolarizasyon dispersiyonu kardiyak iletideki heterojeniteyi gösterir ve aritmik olaylara yatkınlığa neden olur.²³ Miyokardın refraktör dönemindeki değişkenlik ve miyokardın elektriksel dengesizliği ventrikül fibrilasyonu ve ani ölümü de içeren kardiyovasküler kötü sonuçlarla ilişkilidir.²⁴ Daha önce MS hasta popülasyonunda uzamış QT rapor edilmiştir.^{11,23} Ayrıca, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı gibi yeni EKG belirteçleri değişik kardiyak hastalıklarda ventriküler aritmojenezis ve ani ölümle ilişkilendirilmiştir^{14,25} ve MS hastalarında da normal hastalara göre farklılık gösterebileceği ifade edilmiştir.¹¹

Diyabetik kardiyovasküler otonom nöropati (CAN) ve QT uzaması arasındaki ilişki önceki yayınlarda vurgulanmıştır^{26,27} ve basitçe QTc'i değerlendirerek diyabetik hastalarda CAN varlığının tespit edilebileceği söylenmiştir.²⁶ Fakat yeni yayınlarda, QT vücut ağırlığı ve kalp hızına göre de farklılık gösterebileceğinden, Tp-e/QT oranının kalpteki dinamik değişikliklerden bağımsız olarak değişmez kalması nedeniyle QT yerine kullanılması önerilmiştir.¹² MS hastalarında QTc'e ek olarak başka EKG belirteçlerinin de (Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı) kullanılması, bu hastalarda CAN'i tespit etmeye yaraya-

bilir. Değişik MS hasta gruplarında bu belirteçler daha önce çalışılmıştır; Karaağaç ve ark.²³ Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranını MS ve non-dipper hipertansiyonu olan hastalarda uzun bulmuşlardır. Yine normal koroner arterleri olan MS hasta grubunda kontrol grubuna göre Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı daha uzun bulunmuştur.¹¹ Her iki çalışma da, bu EKG belirteçlerinin ventriküler aritmilere yatkınlığı gösterebileceğini ve buna bağlı artmış morbidite ve ölümlerle olan ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.^{11,23}

Bir başka aritmi belirteci olan fQRS miyokardtaki hasarı ve fibrozisi gösterir. Gated SPECT ve manyetik rezonans görüntüleme çalışmalarında fQRS'in miyokard fibrozisi ile iyi korele olduğu gösterilmiştir.^{16,28} Miyokarddaki elektriksel iletim, fibrosizin reentran halkalar için bir odak oluşturması nedeniyle etkilenebilir. Zaten MS, İD üzerinden hem sol ventrikül kalınlaşmasına hem de fibrozisine neden olarak kalp kası yapısında anormalliklere yol açmaktadır.^{9,19} Daha önceki bir çalışmada, MS hastalık seyriinde gelişen sol ventrikül hipertrofinin zamanla EKG parametrelerinde kötüleşmeye yol açtığı bildirilmiştir.¹⁹ Ayrıca Oner ve ark.⁸ MS hastalarında fQRS'in daha sık gözlemlendiğini bildirmişlerdir.

Önceki çalışmalara benzer şekilde biz de fQRS'in normal bireylere kıyasla MS hastalarında daha sık olduğunu gözlemledik. Sonuçlarımız MS hastalarında glisemik imbalansın neden olduğu otonomik bozukluğun aritmilere yatkınlığa neden olabileceği tezini desteklemektedir.²⁰ Bu nedenle, ileriye dönük çalışmalarla MS hastaları aritmi sıklığı açısından araştırılmalıdır.

Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamız kesitsel özellikte olup, çalışmaya dahil edilen hastaların aritmi insidansı ve bunun QTc süresi, Tp-e aralığı, Tp-e/QT oranı ve fQRS ile ilişkisi bilinmemektedir. Çalışmanın kesitselliğinden dolayı hastaların klinik takipte yaşadığı istenmeyen kardiyak olaylarla da ilgili takip yapılamamıştır.

Sonuç

Metabolik sendrom hastalarında, QTc süresi, Tp-e aralığı ve Tp-e/QT oranı uzamış ve yüzeysel EKG'de fQRS sıklığı fazladır. Ayrıca ventrikül repolarizasyonundaki değişkenlik MS şiddetiyle korelasyon göstermektedir. Fakat aritmi ve MS arasındaki ilişkinin saptanmasına yönelik ek çalışmalara gerek vardır.

Kaynaklar

1. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106(25): 3143-421.
2. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004;173(2):309-14.
3. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24(4):683-9.
4. Kim HK, Kim CH, Ko KH, Park SW, Park JY, Lee KU. Variable association between components of the metabolic syndrome and electrocardiographic abnormalities in Korean adults. *Korean J Intern Med* 2010;25(2):174-80.
5. Walsh JA 3rd, Prineas R, Daviglius ML, et al. Prevalence of electrocardiographic abnormalities in a middle-aged, biracial population: Coronary Artery Risk Development in Young Adults study. *J Electrocardiol* 2010;43(5):385.e1-9.
6. De Bacquer D, Martins Pereira LS, De Backer G, De Henauw S, Kornitzer M. The predictive value of electrocardiographic abnormalities for total and cardiovascular disease mortality in men and women. *Eur Heart J* 1994;15(12): 1604-10.
7. Machado DB, Crow RS, Boland LL, Hannan PJ, Taylor HA Jr, Folsom AR. Electrocardiographic findings and incident coronary heart disease among participants in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Am J Cardiol* 2006;97(8):1176-181.
8. Oner E, Erturk M, Birant A, et al. Fragmented QRS complexes are associated with left ventricular systolic and diastolic dysfunctions in patients with metabolic syndrome. *Cardiol J* 2015;22(6):691-8.
9. Chinali M, Devereux RB, Howard BV, et al. Comparison of cardiac structure and function in American Indians with and without the metabolic syndrome (the Strong Heart Study). *Am J Cardiol* 2004;93(1):40-4.
10. Ma Y, Tseng PH, Ahn A, et al. Cardiac Autonomic Alteration and Metabolic Syndrome: An Ambulatory ECG-based Study in A General Population. *Sci Rep* 2017;7:44363.
11. Karaagac K, Emul A, Tenekecioglu E, et al. The Effects of Metabolic Syndrome on TpTe Interval and TpTe/QT Ratio in Patients with Normal Coronary Arteries. *Eurasian J Med* 2014;46(3):182-6.
12. Gupta P, Patel C, Patel H, et al. T(p-e)/QT ratio as an index

- of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41(6): 567-574.
13. Igarashi M, Tada H, Yamasaki H, et al. Fragmented QRS Is a Novel Risk Factor for Ventricular Arrhythmic Events After Receiving Cardiac Resynchronization Therapy in Nonischemic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017;28(3):327-35.
 14. Akboğa MK, Gülcihan Balci K, Yılmaz S, et al. Tp-e interval and Tp-e/QTc ratio as novel surrogate markers for prediction of ventricular arrhythmic events in hypertrophic cardiomyopathy. *Anatol J Cardiol* 2017;18(1):48-53.
 15. Akboga MK, Yuksel M, Balci KG, et al. Tp-e Interval, Tp-e/QTc Ratio, and Fragmented QRS Are Correlated with the Severity of Liver Cirrhosis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2017;22(1).
 16. Das MK, Suradi H, Maskoun W, et al. Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2008;1(4):258-68.
 17. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the US. *Diabetes Care* 2005;28(11):2745-9.
 18. Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahentiran J. Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113(21): 2495-501.
 19. Rigato M, Boscaro F, Marcuzzo G, et al. Development of metabolic syndrome and electrocardiographic features of left ventricular hypertrophy in middle-aged working subjects. *J Endocrinol Invest* 2013;36(11):1027-31.
 20. Bell DS. Heart failure: the frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(8): 2433-41.
 21. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest* 1991;87(5):1643-8.
 22. Gupta S, Sussman I, McArthur CS, Tornheim K, Cohen RA, Ruderman NB. Endothelium-dependent inhibition of Na(+)-K+ ATPase activity in rabbit aorta by hyperglycemia. Possible role of endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1992;90(3):727-32.
 23. Karaagac K, Tenekecioglu E, Yontar OC, et al. Effect of nondipper and dipper blood pressure patterns on Tp-Te interval and Tp-Te/QT ratio in patients with metabolic syndrome. *Int J Clin Exp Med* 2014;7(5):1397-1403.
 24. Rautaharju PM, Manolio TA, Psaty BM, Borhani NO, Furberg CD. Correlates of QT prolongation in older adults (the Cardiovascular Health Study). Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Am J Cardiol* 1994;73(13):999-1002.
 25. Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;35(9):559-64.
 26. Asbury AK, Genuth SM, Griffin J, et al. Consensus statement: Report and recommendations of the San Antonio conference on diabetic neuropathy. American Diabetes Association American Academy of Neurology. *Diab Care* 1988;11(7):59259-7.
 27. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;53(5):737-44.
 28. Konno T, Hayashi K, Fujino N, et al. Electrocardiographic QRS Fragmentation as a Marker for Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015;26(10):1081-7.