

# Avaliação de Variáveis Eletrocardiográficas de Despolarização e Repolarização Ventricular em Diabetes Mellitus Tipo 1

*Evaluation of Electrocardiographic Ventricular Depolarization and Repolarization Variables in Type 1 Diabetes Mellitus*

Mehmet Inanir,<sup>1</sup> Yilmaz Gunes,<sup>1</sup> Isa Sincer,<sup>1</sup> Emrah Erdal<sup>1</sup>

Abant İzzet Baysal University Hospital,<sup>1</sup> Bolu – Turquia

## Resumo

**Fundamento:** O risco de eventos cardiovasculares e morte súbita aumenta com diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

**Objetivo:** Avaliar alguns marcadores eletrocardiográficos de arritmias em pacientes com DM1.

**Métodos:** Parâmetros eletrocardiográficos que refletem despolarização e repolarização ventricular, a saber, os intervalos QT, QTc, QTd, QTdc, Tp-e, JT e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc, de 46 pacientes diagnosticados com DM1 foram retrospectivamente analisados e comparados com 46 controles saudáveis, pareados por idade, sexo e massa corporal. As correlações entre duração de DM1, HbA1c e variáveis de repolarização ventricular foram analisadas. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05.

**Resultados:** A duração de diabetes foi de  $16,6 \pm 7,1$  anos, e HbA1c foi  $10,81\% \pm 3,27\%$  no grupo DM1. Em comparação com o grupo controle, a frequência cardíaca, os intervalos QTc, QTd, QTdc, Tp-e e JTc, a relação Tp-e/QT ( $p < 0,001$ ) e a relação Tp-e/QTc ( $p = 0,007$ ) foram significativamente mais altos em pacientes com DM1. A duração de DM1 e os níveis de HbA1c foram significativamente correlacionados com os intervalos QTc, QTd, QTdc, Tp-e e JTc e com as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc.

**Conclusões:** Em pacientes com DM1, potenciais preditores eletrocardiográficos de repolarização foram significativamente aumentados em correlação com a duração da doença e com os níveis de HbA1c. Estes achados podem contribuir à compreensão da morte súbita cardíaca em pacientes com DM1. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):275-280)

**Palavras-chave:** Complicações do Diabetes; Fatores de Risco; Prevenção e Controle; Arritmias Cardíacas; Eletrocardiografia/métodos.

## Abstract

**Background:** The risk of cardiovascular events and sudden death increases with type 1 diabetes mellitus (T1DM).

**Objective:** To evaluate electrocardiographic markers of arrhythmias in T1DM patients.

**Methods:** Electrocardiographic parameters reflecting ventricular depolarization and repolarization, namely, QT, QTc, QTd, QTdc, Tp-e, JT, and JTc intervals and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios, of 46 patients diagnosed with T1DM were retrospectively analyzed and compared with 46 healthy age-, sex-, and body mass-matched controls. Correlations between T1DM duration, hemoglobin A1c (HbA1c), and ventricular repolarization variables were analyzed. P values lower than 0.05 were considered statistically significant.

**Results:** Diabetes duration was  $16.6 \pm 7.1$  years, and HbA1c was  $10.81\% \pm 3.27\%$  in the T1DM group. In comparison with the control group, heart rate, QTc, QTd, QTdc, Tp-e and JTc intervals, Tp-e/QT ratio ( $p < 0.001$ ), and Tp-e/QTc ratio ( $p = 0.007$ ) were significantly higher in T1DM patients. T1DM duration and HbA1c levels were significantly correlated with QTc, QTd, QTdc, Tp-e, and JTc intervals and Tp-e/QT and Tp-e/QTc ratios.

**Conclusions:** In T1DM patients, potential electrocardiographic repolarization predictors were significantly increased in correlation with disease duration and HbA1c levels. These findings may contribute to the understanding of sudden cardiac death in patients with T1DM. (Arq Bras Cardiol. 2020; 114(2):275-280)

**Keywords:** Diabetes Complications; Risk Factors; Prevention and Control; Arrhythmias, Cardiac; Electrocardiography/methods.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

**Correspondência:** Mehmet Inanir •

Abant İzzet Baysal University Hospital – Cardiology. Bolu 14000 – Turquia

E-mail: mdmehmetinanir@yahoo.com

Artigo recebido em 12/11/2018, revisado em 11/02/2019, aceito em 10/03/2019

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20180343>

### Introdução

A diabetes é um problema grave de saúde que está associado a várias comorbidades, tais como hipertensão, doenças cardiovasculares, síndrome metabólica e doenças cardiopulmonares. Durante períodos longos de tempo, é também um fator de risco subjacente importante para doença cardíaca coronária, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica, fibrilação atrial, insuficiência renal crônica e acidente vascular cerebral. Também está associada com um risco aumentado de mortalidade.<sup>1-4</sup>

O intervalo entre o começo do complexo QRS e o fim da onda T no eletrocardiograma (ECG) de superfície reflete a despolarização e a repolarização ventricular. Alterações elétricas cardíacas durante a repolarização ventricular podem resultar em arritmias letais.<sup>5</sup> O risco de morte súbita também aumenta em indivíduos com diabetes mellitus tipo 1 (DM1).<sup>6</sup> Nesse sentido, especula-se que a repolarização prolongada desempenhe um papel na morte súbita entre pacientes com DM1.<sup>6</sup>

Neste estudo, visamos avaliar potenciais preditores de arritmia ventricular no ECG de superfície, a saber, os intervalos QT e QT corrigido (QTc), dispersão do intervalo QT (QTd), QTd corrigido (QTdc), os intervalos Tp-e, JT e JTe e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc em pacientes com DM1.

### Métodos

#### População do estudo

Registros de ECG de 46 pacientes com DM1, os quais foram acompanhados na clínica ambulatorial de endocrinologia e doenças metabólicas do nosso hospital entre janeiro 2017 e maio 2018, foram analisados retrospectivamente e comparados com os resultados de ECG de 46 controles pareados por idade, sexo e massa corporal. DM1 foi definido de acordo com os critérios da American Diabetes Association.<sup>7</sup>

Pacientes acima da idade de 45 anos não foram incluídos devido à probabilidade aumentada de aterosclerose e comorbidades desconhecidas que poderiam afetar o ECG. Foram excluídos sujeitos com histórico de doença arterial coronária, doença arterial periférica, insuficiência cardíaca, doença cardíaca estrutural, doença pulmonar crônica, insuficiência hepática ou renal, distúrbios da tireóide, malignidades, desequilíbrios eletrolíticos ou quaisquer doenças sistêmicas e sujeitos que estavam usando qualquer droga (e.g. betabloqueador, bloqueador dos canais de cálcio, antidepressivo, etc.) excetuando-se a insulina. Também foram excluídos os sujeitos com histórico de arritmias ventriculares ou fibrilação atrial e os sujeitos que apresentaram baixa voltagem do QRS, duração aumentada do QRS, desvio do eixo esquerdo, achados hipertróficos, achatamento inespecífico da onda T, anormalidades do átrio esquerdo ou depressão do segmento ST no ECG, devido aos prováveis efeitos destas alterações nos parâmetros de ECG medidos.

#### Eletrocardiografia

Foram obtidos ECG de 12 derivações após um período de repouso de 10 minutos, com 10 mm/mV de amplitude, a 25 mm/s de velocidade, com as derivações nas posições padrão,

em posição supina, usando uma máquina comercialmente disponível (Nihon Kohen Cardiofax ECG-1950 VET). Dependendo da frequência cardíaca, houve de quatro a seis batimentos por derivação. Os ECG foram medidos manualmente, utilizando uma lupa (TorQ 150 mm Digital Caliper LCD), por dois cardiologistas cegos que não tinham informações sobre os pacientes. Os intervalos QT foram medidos desde o início do complexo QRS até o fim da onda T, o qual foi definido como o seu retorno à linha de base do TP. Quando ondas U estavam presentes, o intervalo QT foi medido ao nadir da curva entre as ondas T e U. O intervalo R-R foi medido e utilizado para calcular a frequência cardíaca e corrigir o intervalo QT (QTc) com a fórmula de Bazett.<sup>8</sup> A dispersão do QT (QTd) foi determinada como a diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo, em derivações diferentes. O intervalo Tp-e foi definido do pico da onda T até o fim da onda T. As medições do intervalo Tp-e foram realizadas a partir das derivações precordiais. QTc e dispersão do QT corrigido (QTdc) foram calculados usando a fórmula de Bazett ( $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ). Intervalos JT foram medidos do fim do complexo QRS (ponto J) até o fim da onda T (intervalo JTend). JTe foi calculado usando a fórmula de Bazett ( $JTe = JT/\sqrt{RR}$ ). Também foram calculadas as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc. Nenhum paciente teve menos de nove derivações mensuráveis. As variações intraobservadores e interobservadores para as medidas foram inferiores a 5%, e foram utilizadas para análise as médias dos valores definidos pelos cardiologistas.

#### Análise estatística

Realizaram-se as análises utilizando o programa SPSS 20.0 Statistical Package para Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EUA). As variáveis quantitativas são expressas como média  $\pm$  desvio padrão (DP), e as variáveis qualitativas são expressas em números e porcentagens. Foi utilizado o teste Kolmogorov-Smirnov para determinar se os dados estavam distribuídos normalmente. Os parâmetros de ECG estavam distribuídos normalmente, e duração da doença e níveis de HbA1c não estavam distribuídos normalmente. Avaliaram-se as diferenças entre grupos independentes pelo teste t de Student para variáveis quantitativas que estavam distribuídos normalmente e pelo teste do qui quadrado para variáveis qualitativas. A análise de correlação de Spearman foi utilizada para examinar possíveis associações entre a duração de DM1, HbA1c e parâmetros de repolarização ventricular. Foram considerados estatisticamente significativos os valores de p inferiores a 0,05.

### Resultados

A duração média de diabetes foi de  $16,6 \pm 7,1$  anos, e o HbA1c médio foi  $10,81\% \pm 3,27\%$  no grupo DM1. As médias de idade, pressão arterial (PA) sistólica, PA diastólica e índice de massa corporal (IMC) e as frequências de sexo, tabagismo e hiperlipidemia não foram significativamente diferentes entre os pacientes do estudo e os do grupo controle (Tabela 1).

Em comparação com o grupo controle, frequência cardíaca, QTc, QTd, QTdc, os intervalos Tp-e e JTe e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc foram significativamente mais altos nos pacientes com DM1 (Tabela 2).

Tabela 1 – Características gerais dos grupos estudados

| Características de linha de base | DM1 (n = 46) | Grupo controle (n = 46) | Valor de p |
|----------------------------------|--------------|-------------------------|------------|
| Idade (anos)                     | 33,8 ± 8,8   | 33,8 ± 6,2              | 1,000      |
| Masculino/feminino               | 28/18        | 28/18                   | 1,000      |
| PA sistólica (mmHg)              | 124,4 ± 8,7  | 121,4 ± 6,7             | 0,069      |
| PA diastólica (mmHg)             | 81,0 ± 4,1   | 78,4 ± 3,3              | 0,581      |
| Tabagismo                        | 7 (15,2%)    | 9 (19,6%)               | 0,587      |
| Hiperlipidemia                   | 3 (6,5%)     | 3 (6,5%)                | 1,000      |
| IMC                              | 24,2 ± 4,7   | 24,1 ± 4,8              | 0,955      |

DM1: diabetes mellitus tipo 1; IMC: índice de massa corporal; PA: pressão arterial.

Tabela 2 – Achados eletrocardiográficos da população do estudo

|                           | DM1 (n = 46) | Grupo controle (n = 46) | Valor de p |
|---------------------------|--------------|-------------------------|------------|
| Frequência cardíaca (bpm) | 84,0 ± 16,9  | 68,3 ± 11,3             | < 0,001    |
| QT ms                     | 352,6 ± 27,4 | 362,4 ± 22,9            | 0,068      |
| QTc ms                    | 412,9 ± 36,0 | 384,2 ± 24,6            | < 0,001    |
| QTd ms                    | 29,7 ± 13,8  | 15,2 ± 6,0              | < 0,001    |
| QTdc ms                   | 34,5 ± 15,0  | 16,1 ± 6,6              | < 0,001    |
| Tp-e ms                   | 90,3 ± 8,1   | 74,8 ± 9,9              | < 0,001    |
| JT ms                     | 275,1 ± 23,7 | 278,8 ± 24,7            | 0,456      |
| JTc ms                    | 321,6 ± 26,0 | 295,5 ± 24,7            | < 0,001    |
| Tp-e/QT                   | 0,26 ± 0,03  | 0,21 ± 0,03             | < 0,001    |
| Tp-e/QTc                  | 0,22 ± 0,03  | 0,20 ± 0,03             | 0,007      |

Bpm: batimentos por minuto; JT: intervalo do fim do complexo QRS (ponto J) até o fim da onda T; JTc: intervalo JT corrigido; ms: milissegundos; QT: intervalo do começo do complexo QRS até o fim da onda T; QTc: intervalo QT corrigido; QTd: dispersão do intervalo QT, a diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo; QTdc: dispersão do intervalo QT corrigido; Tp-e: intervalo pico-fim da onda T.

A duração de DM1 e os níveis de HbA1c foram significativamente correlacionados com QTc, QTd, QTdc, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc (Tabela 3).

Não houve correlações significativas entre sexo, idade, IMC, frequência cardíaca e os parâmetros de ECG medidos.

## Discussão

Neste estudo, verificamos que, em correlação com a duração da doença e os níveis de HbA1c, os intervalos QTc, QTd, QTdc, Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc no ECG de superfície, os quais parâmetros podem ser associados com arritmias ventriculares e morte súbita, foram significativamente aumentados em pacientes com DM1. Até onde nós sabemos, não há estudos na literatura que investiguem os intervalos Tp-e e JT ou as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc em pacientes com DM1.

Pacientes com DM1 estão em maior risco de arritmias ventriculares e morte súbita.<sup>9</sup> A presença de circuitos de reentrada, atividade desencadeada e maior autonomia estão entre os possíveis mecanismos de arritmias ventriculares. Os mecanismos patológicos subjacentes às arritmias não têm sido plenamente estabelecidos em pacientes com diabetes. Abnormalidades estruturais causadas por hiperglicemia prolongada e o aumento de fibrose no miocárdio foram

especulados.<sup>10,11</sup> Fibrose miocárdica, perda de células no tecido miocárdico vivo e vias de condução miocárdica podem criar um ambiente favorável para a formação de circuitos de reentrada. Arritmias ventriculares também podem ser desencadeadas pela contribuição do equilíbrio elétrico prejudicado e pelo aumento da atividade simpática.<sup>12,13</sup>

Demonstrou-se que QT, QTc e QTd predizem eventos arrítmicos ventriculares e morte súbita em várias situações clínicas.<sup>14,15</sup> O intervalo QT é um preditor importante de mortalidade cardiovascular e de todas as causas em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.<sup>16</sup> O intervalo QT representa o tempo a partir do começo de despolarização ventricular até a conclusão da repolarização. Devido ao fato que o QT é afetado pela frequência cardíaca, o intervalo QT corrigido pela frequência cardíaca (QTc) foi proposto como uma medida mais apropriada do QT.<sup>17</sup> Em muitas doenças cardiovasculares e não cardiovasculares, o QTc mostrou-se aumentado.<sup>18</sup> O prolongamento do QTc foi sugerido como um marcador independente de arritmias ventriculares, morte súbita e aumento da mortalidade, também em pacientes com DM1.<sup>17,19-22</sup> Demonstrou-se que pacientes com DM1 apresentam uma associação positiva do prolongamento do QTc com idade, duração de diabetes e controle metabólico deficiente.<sup>23</sup> Nesse sentido, nós também encontramos uma correlação positiva entre o QTc e a duração de DM1 e os níveis de HbA1c.

**Tabela 3 – Correlação da duração de doença e dos níveis de HbA1c com os parâmetros eletrocardiográficos**

|          | Duração de DM1 (anos) | HbA1c (%)            |
|----------|-----------------------|----------------------|
| QTc ms   | r = 0,417; p < 0,001  | r = 0,414; p < 0,001 |
| QTd ms   | r = 0,600; p < 0,001  | r = 0,353; p < 0,001 |
| QTdc ms  | r = 0,669; p < 0,001  | r = 0,608; p < 0,001 |
| Tp-e ms  | r = 0,606; p < 0,001  | r = 0,602; p < 0,001 |
| JTc      | r = 0,443; p < 0,001  | r = 0,525; p < 0,001 |
| Tp-e/QT  | r = 0,615; p < 0,001  | r = 0,608; p < 0,001 |
| Tp-e/QTc | r = 0,357; p < 0,001  | r = 0,352; p = 0,001 |

O QTd, o qual é definido como a diferença entre o intervalo QT máximo e o intervalo QT mínimo no ECG de superfície de 12 derivações,<sup>24</sup> representa heterogeneidade da repolarização ventricular e foi relatado como um preditor de arritmias ventriculares.<sup>24-25</sup> O aumento do QTd também foi associado com morte súbita cardíaca.<sup>26,27</sup> Tokatli et al. relataram que o QTd foi prolongado em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em comparação com controles.<sup>28</sup> Neste estudo, verificamos que o QTd foi significativamente mais alto em pacientes com DM1 também em correlação com a duração da doença e o controle glicêmico medido pelo HbA1c. Uysal et al. acharam que o QTc e o QTdc foram prolongados em crianças e adolescentes com DM1.<sup>29</sup> Esta prolongação, porém, não foi associada com a duração da doença e o controle glicêmico. Isto pode ser explicado pela idade relativamente jovem e a curta duração da doença.

O intervalo QT é composto de componentes de despolarização e repolarização. É também afetado pelo período QRS,<sup>30</sup> porém o intervalo JT é o componente do intervalo QT que reflete apenas a repolarização ventricular.<sup>31</sup> Foi sugerido que o intervalo JT possa ser um marcador mais específico de repolarização que o intervalo QT.<sup>32</sup> O intervalo JT pode ser afetado pela frequência cardíaca também. Portanto, o JTc pode ser mais apropriado. Nesse sentido, Alizade et al.<sup>33</sup> relataram que o JTc prolongado estava associado com arritmias ventriculares.

O intervalo Tp-e também é um parâmetro de ECG relativamente novo para mostrar repolarização ventricular; foi associado a arritmias ventriculares e morte súbita, mesmo em pacientes com QTc normal.<sup>34,35</sup> A relação Tp-e/QT também foi utilizada recentemente como um novo marcador eletrocardiográfico para repolarização ventricular,<sup>36</sup> e foi relatado que está associado com arritmias ventriculares malignas.<sup>37</sup>

A maioria dos estudos que avaliaram abnormalidades de despolarização ou repolarização ventricular em pacientes com DM1 utilizou a duração do QTc e o QTdc, mas os intervalos Tp-e, JT e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc não foram estudados. Nós encontramos que, em adição aos intervalos QTc e QTdc, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc aumentam em sujeitos com DM1, em associação com a duração da doença e os níveis de HbA1c.

#### Limitações

Os cálculos manuais das medições, em vez de cálculos assistidos por computador, podem constituir uma limitação.

Sistemas de medição automatizados têm sido desenvolvidos para medição de QT, porém atualmente existem alguns problemas com esses sistemas.<sup>38</sup> A identificação manual de T-end também é problemática, cardiologista-dependente e pouco reproduzível. Por este motivo, os métodos automatizados podem ser preferíveis.<sup>39</sup> Os métodos de monitorização de ECG ambulatorial a longo prazo podem ser valiosos para documentar a associação entre os parâmetros de ECG de superfície estudados e as arritmias. O número de pacientes no nosso estudo foi relativamente pequeno. Uma população maior de pacientes forneceria resultados mais precisos. A associação entre os parâmetros de ECG poderia ser avaliada em conjunção com outros mecanismos potenciais de morte súbita, tais como disfunção autonômica e fibrose detectada por ressonância magnética. A ausência de acompanhamento clínico dos pacientes quanto a arritmias e morte súbita constitui outra limitação importante.

#### Conclusões

Estudos prévios demonstraram que o prolongamento de QTc e QTdc é importante em termos de arritmias ventriculares malignas em pacientes com DM1.<sup>40</sup> No entanto, os intervalos Tp-e e JTc e as relações Tp-e/QT e Tp-e/QTc não haviam sido previamente medidos em pacientes com DM1. Este estudo mostra que estes relativamente novos índices de repolarização e possíveis preditores de arritmias ventriculares aumentam significativamente em pacientes com DM1. Mais estudos são necessários para confirmar os nossos resultados. Nós esperamos que a significância clínica destes achados para a predição de arritmias malignas será avaliada em estudos futuros com acompanhamento a longo prazo e estudos prospectivos de grande escala.

#### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa, Análise e interpretação dos dados, Análise estatística e Redação do manuscrito: Inanir M, Gunes Y, Sincer I, Erdal E; Obtenção de dados: Inanir M, Gunes Y; Obtenção de financiamento: Inanir M, Gunes Y, Erdal E; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Inanir M, Gunes Y.

#### Potencial conflito de interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

### Vinculação acadêmica

Não há vinculação deste estudo a programas de pós-graduação.

### Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Abant Izzet Baysal University Hospital sob o número de protocolo 2018/216. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinkí de 1975, atualizada em 2013. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

## Referências

1. Vasiliadis I, Kolovou G, Mavrogeni S, Nair DR, Mikhailidis DP. Sudden cardiac death and diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 2014;28(4):573-9.
2. Melendez-Ramirez LY, Richards RJ, Cefalu WT. Complications of type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2010;39(3):625-40.
3. Orchard TJ, Costacou T, Kretowski A, Nesto RW. Type 1 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care*. 2006;29(11):2528-38.
4. Maser RE, Wolfson SK Jr, Ellis D, Stein EA, Drash AL, Becker DJ, et al. Cardiovascular disease and arterial calcification in insulin-dependent diabetes mellitus: interrelations and risk factor profiles. *Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study-V. Arterioscler Thromb*. 1991;11(4):958-65.
5. Monitillo F, Leone M, Rizzo C, Passantino A, Iacoviello M. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol*. 2016;8(1):57-73.
6. Weston PJ. The dead in bed syndrome revisited: a review of the evidence. *Diabetes Manag*. 2012;2(3):233-41.
7. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes -2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
8. Bazett HC. An analysis of the time relations of electrocardiograms. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 1997;2(2):177-94.
9. Cox AJ, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected QT interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1454-61.
10. Mandala S, Di TC. ECG Parameters for malignant ventricular arrhythmias: a comprehensive review. *J Med Biol Eng*. 2017;37(4):441-53.
11. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Sagara K, Takamura M, Takata S, et al. What are arrhythmogenic substrates in diabetic rat atria? *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17(8):890-4.
12. Piers SR, Everaerts K, Van der Geest RJ, Hazebroek MR, Siebelink HM, Pison LA, et al. Myocardial scar predicts monomorphic ventricular tachycardia but not polymorphic ventricular tachycardia or ventricular fibrillation in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2015;12(10):2106-14.
13. Qu Z, Weiss JN. Mechanisms of ventricular arrhythmias: from molecular fluctuations to electrical turbulence. *Annu Rev Physiol*. 2015;77(1):29-55.
14. Vrtovec B, Delgado R, Zewail A, Thomas CD, Richartz BM, Radovancevic B. Prolonged QTc interval and high B-type natriuretic peptide levels together predict mortality in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(13):1764-9.
15. Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. 2009;119(5):663-70.
16. Cox A, Azeem A, Yeboah J, Soliman EZ, Aggarwal SR, Bertoni AG, et al. Heart rate-corrected qt interval is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes: the diabetes heart study. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1454-61.
17. Elming H, Sonne J, Lublin HK. The importance of the QT interval: a review of the literature. *Acta Psychiatr Scand*. 2003;107(2):96-101.
18. Okin PM, Devereux RB, Howard BV, Fabsitz RR, Lee ET, Welty TK. Assessment of QT interval and QT dispersion for prediction of all-cause and cardiovascular mortality in American Indians: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2000;101(1):61-6.
19. Rossing P, Breum L, Major-Pedersen A, Sato A, Winding H, Pietersen A, et al. Prolonged QTc interval predicts mortality in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2001;18(3):199-205.
20. Veglio M, Sivieri R, Chinaglia A, Scaglione L, Cavallo-Perin P. QT interval prolongation and mortality in type 1 diabetic patients: a 5-year cohort prospective study. *Neuropathy Study Group of the Italian Society of the Study of Diabetes, Piemonte Affiliate*. *Diabetes Care*. 2000;23(9):1381-3.
21. Pappachan JM, Sebastian J, Bino BC, Jayaprakash K, Vijayakumar K, Sujathan P, et al. Cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus: prevalence, risk factors and utility of corrected QT interval in the ECG for its diagnosis. *Postgrad Med J*. 2008;84(990):205-10.
22. Whitsel EA, Boyko EJ, Siscovick DS. Reassessing the role of QTc in the diagnosis of autonomic failure among patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2000;23(2):241-7.
23. Giunti S, Bruno G, Lillaz E, Gruden C, Lollo V, Chaturvedi N, et al. Incidence and risk factors of prolonged QTc interval in type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2007;30(8):2057-63.
24. Macfarlane PW. Measurement of QT dispersion. *Heart*. 1998;80(5):421-3.
25. Piccirillo G, Magri D, Matera S, Magnanti M, Torrini A, Pasquazzi E, et al. QT variability strongly predicts sudden cardiac death in asymptomatic subjects with mild or moderate left ventricular systolic dysfunction: a prospective study. *Eur Heart J*. 2007;28(11):1344-50.
26. Zareba W, Moss AJ and Le Cessie S. Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1994;74(6):550-53.
27. Shimizu H, Ohnishi Y, Inoue T, Yokoyama M. QT and JT dispersion in patients with monomorphic or polymorphic ventricular tachycardia/ventricular fibrillation. *J Electrocardiol*. 2001;34(2):119-25.
28. Tokatli A, Kilicaslan F, Alis M, Yiginer O, Uzun M. Prolonged Tp-e interval, Tp-e/QT ratio and Tp-e/QTc ratio in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab*. 2016;31(1):105-12.
29. Uysal F, Ozboyaci E, Bostan O, Saglam H, Semizel E, Cil E. Evaluation of electrocardiographic parameters for early diagnosis of autonomic dysfunction in children and adolescents with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Int*. 2014;56(5):675-80.

30. Crow RS, Hannan PJ, Folsom AR. Prognostic significance of corrected QT and corrected JT interval for incident coronary heart disease in a general population sample stratified by presence or absence of wide QRS complex: The ARIC study with 13 years of follow-up. *Circulation*. 2003;108(16):1985-9.
31. Bihlmeyer NA, Brody JA, Smith AV, Warren HR, Lin H, Isaacs A, et al. ExomeChip-Wide Analysis of 95 626 Individuals Identifies 10 Novel Loci Associated With QT and JT Intervals. *Circ Genom Precis Med*. 2018;11(1):e001758.
32. Spodick DH. Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *Am J Cardiol*. 1992;70(1):103.
33. Alizade E, Avcı A, Fidan S, Tabakçı M, Bulut M, Zehir R, et al. The effect of chronic anabolic-androgenic steroid use on Tp-E interval, Tp-E/Qt ratio, and Tp-E/Qt<sub>c</sub> ratio in male bodybuilders. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20(6):592-600.
34. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged T<sub>peak-to-tend</sub> interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(4):441-7.
35. Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2012;17(2):85-94.
36. Castro-Torres Y, Carmona-Puerta R, Katholi RE. Ventricular repolarization markers for predicting malignant arrhythmias in clinical practice. *World J Clin Cases*. 2015;3(8):705-20.
37. Antzelevitch C, Oliva A. Amplification of spatial dispersion of repolarization underlies sudden cardiac death associated with catecholaminergic polymorphic VT, long QT, short QT and Brugada syndromes. *J Intern Med*. 2006;259(1):48-58.
38. Grasser EK, Ernst B, Thurnheer M, Schultes B. QT Interval Shortening After Bariatric Surgery Depends on the Applied Heart Rate Correction Equation. *Obes Surg*. 2017;27(4):973-82.
39. Giuliani C, Agostinelli A, Di Nardo F, Fioretti S, Burattini L. Automatic identification of the repolarization endpoint by computing the dominant T-wave on a reduced number of leads. *Open Biomed Eng J*. 2016 Apr 30;10:43-50.
40. Isaksen JL, Graff C, Ellervik C, Jensen JS, Rossing P, Kanfers JK, et al. Cardiac repolarization and depolarization in people with Type 1 diabetes with normal ejection fraction and without known heart disease: a case-control study. *Diabet Med*. 2018;35(10):1337-44.

