

PAPER DETAILS

TITLE: İdyopatik Hirsutizm Hastalarında QT Dispersiyonu

AUTHORS: Tolga ÇİMEN,Evrim ÇAKIR,Mehmet DOĞAN,Mustafa Gökhan VURAL,Uğur

ARSLANTAS,Sadik AÇIKEL,Ekrem YETER,Tuncay DELİBASİ

PAGES: 10-14

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/2156845>

İdyopatik hirsutizm hastalarında QT dispersiyonu

Tolga Çimen¹, Evrim Çakır², Mehmet Doğan¹, Mustafa Gökhan Vural³, Uğur Arslantaş¹, Sadık Açikel¹, Dr. Ekrem Yeter¹, Tuncay Delibaşı¹

¹Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara

²Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Amasya

³Kastamonu Doktor Münif İslamoğlu Devlet Hastanesi, Kastamonu

Amaç: Çalışmada idyopatik hirsutizm tanılı hastaların QT dispersiyonu açısından değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Metod:** 28 İH hastası ve kontrol grubu olarak 35 sağlıklı kadın çalışmaya dahil edildi. Hastaların hormonal incelemeleri ile birlikte elektrokardi-yografi (EKG) analizleri yapılarak QT dispersiyonları(QTd) ile düzeltilmiş QT(QTc) değerleri kullanılarak düzeltilmiş QT disper-siyon(QTcd) değerleri elde edilmiştir. **Bulgular:** İH ve kontrol hastalarının minimum QT (336 ± 30 ; 337 ± 32 ms), maksimum QT (358 ± 30 ; 358 ± 34 ms), minimum QTc (391 ± 24 ; 399 ± 25 ms); maksimum QTc (417 ± 24 ; 424 ± 26 ms), QTd (22 ± 5 ; 21 ± 7 , $P=0.6$) ve QTcd (26 ± 6 , 25 ± 9 ms, $P=0.7$) değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. Hirsutizm hastalarında açlık insülin, Ho-meostasis model assessment (HOMA) indeksi ve androjen düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. **Sonuç:** Hormonal ve metabolik bozukluklara rağmen İH hastalarında sağlıklı kadınlara göre anlamlı QT dispersiyonu saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: Kardiyak aritmi, insülin direnci, testosteron, hirsutizm

QT dispersion in patients with idiopathic hirsutism

Objective: Our study purposed to evaluate QT dispersion in idiopathic hirsutism (IH) patients. **Method:** Study included 28 IH patient and 35 healthy women as control group. Patient's hormonal workups and electrocardiograms (ECG) analyzed and QT dispersion (QTd) and corrected QT dispersion (QTcd) values were calculated. **Results:** Minimum QT (336 ± 30 ; 337 ± 32 ms), maximum QT (358 ± 30 ; 358 ± 34 ms), minimum QTc (391 ± 24 ; 399 ± 25 ms); maximum QTc (417 ± 24 ; 424 ± 26 ms), QTd (22 ± 5 ; 21 ± 7 , $P=0.6$) and QTcd (26 ± 6 , 25 ± 9 ms, $P=0.7$) values were not significantly different between IH and healthy women. Fasting insulin, Homeostasis model assessment (HOMA) index and androgen levels were significantly high in IH patients. **Conclusion:** Despite differences in hormonal and metabolic pattern, our data demonstrate no significant difference in ECG pattern in IH compared to healthy controls.

Key words: Cardiac arrhythmia, insulin resistance, testosterone, hirsutism

Giriş

Hirsutizm genç kadınlarda sık rastlanan erkek tipi kıl artışı yapan multifaktöriyel bir bozukluktur (1). Polikistik over sendromu(PKOS), adrenal hiperplazi, adrenal ve over tümörler etyolojide belirtilen patolojiler olmakla birlikte idyopatik hirsutizm (İH)'de görülebilmektedir. Tüm hirsutizm nedenleri arasında İH önemli yer tutar (2). Genel olarak normal ovülatuar düzenin korunması ve nor-

mal androjen düzeyleri ile karakterize olmakla birlikte sağlıklı kadınlara göre serbest testosteron düzeylerinde artış, östradiol düzeylerinde ise azalma ile seyredebileceği belirtilmiştir(3). PKOS'un hafif formu da olabilir (4). İH vakalarında kardiyovasküler risklerle ilgili elimizde yeterli veri olmamasına rağmen metabolik ve hormonal bozukluklar bu hastalığa eşlik edebilmektedir. Ventriküler repolarizasyon homojenitesinin değerlendirildiği QTd'nin, kardiyak aritmi ve ani ölüm için risk faktörü olduğuna inanılmaktadır (5). Sağlıklı kadınlarda bile erkeklerle göre aritmiye karşı artmış eğilim olduğu gösterilmiştir ve ana farkın repolarizasyon ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Kadınlarda QTc intervali erkeklerle göre daha uzundur ve bu olay aritmiye yatkınlık oluşturur (6-8).

İH hastalarında insülin direnci olduğunu gösteren yüksek

Yazışma Adresi:

Tolga Çimen
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve
Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

E-posta: drtolgacimen@hotmail.com

açlık insülini düzeylerinin olduğu bildirilmiştir (9-12). Yüksek insülin düzeylerinin QTd'ye direkt etkisi bilinmemesine rağmen insülin direnci iyi bilinen bir kardiyovasküler risk faktörüdür (13). PKOS'lu hastaların elektrokardiyografik olarak incelendiği çalışmalarda QTd'nin insülin direnci ve artmış testosteron düzeyleri gibi diğer hormonal bozukluklara rağmen etkilenmediği bildirilmiştir. Karşıt olarak testosteronun da kardiyak repolarizasyonu etkilediğini gösterir çalışmalar bulunmaktadır (14). Özellikle PKOS hastalarında yapılan bir çalışmada artan testosteron düzeyleri ile QTc intervalinin kıaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızda bu bazal veriler ışığında İH'li hastaların QTd'si saptanmaya çalışılmıştır.

Materyal ve Metod

Çalışmaya endokrinoloji ve metabolizma polikliniğine başvuran, hirsutizm açısından yapılan klinik ve endokrinolojik değerlendirilmelere dayanılarak, dışlama testleri ile İH tanısı alan 28 hasta dahil edildi. Kontrol grubu hastanemizde çalışan yaş ve vücut kitle indeksleri çalışma grubu ile benzer 35 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Çalışma ve kontrol grubu 18-34 yaş arasında değişen, ek hastalığı olmayan kadınlardan oluştu. Hastalarda kardiyak ek hastalık olmayışı fizik muayene, ekg ve ekokardiyografik olarak herhangi bir bulgu olmaması ve asemptomatik olmaları baz alınarak kabul edildi. QT süresini değiştirebilecek ilaç kullanım öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmadı. On iki derivasyonlu Ekg'ler 50 mm/sn hızla kayıt edildi. En az 8 derivasyonu net olarak değerlendirilmeyen hastaların EKG'leri tekrarlandı. QT interval ölçümleri manuel olarak hastalara ve çalışma amacına kör olarak seçilmiş 2 kardiyolog tarafından yapıldı. Manuel QTd ölçümünün cihazın otomatik ölçümlerine göre üstün olduğu bildirilmiştir (15, 16). Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının TP segmenti ile saptanan izoelektrik hatta dönmesi QT intervali olarak alındı. U dalgası olması durumunda T ve U dalgası arasındaki eğimin en alt noktası baz alınarak QT intervalleri hesaplandı. Tüm derivasyonlar değerlendirilerek maksimum ve minimum QT intervalleri milisaniye cinsinden hesaplandı ve ikisinin farkı alınarak QTd bulundu. QTcd değerleri için Bazett's formülü (17) ($QTc \text{ intervali} = QT \text{ intervali} / \sqrt{RR \text{ intervalinin karekökü}}$) kullanılarak tüm QT değerleri kalp hızına göre düzeltildi ve düzeltilmiş maksimum ve minimum QT değerleri arasındaki fark QTcd olarak kayıt edildi. Çalışmaya katılan hastalardan seks hormonları ve açlık insülin, glikoz düzeyleri

de çalışıldı. HOMA değerleri hesaplanarak insülin direnci açısından da gruplar karşılaştırıldı ($HOMA = \text{Açlık insülin(mg/dl)} \times \text{Açlık Glikoz(mg/dl)} / 405$) (18).

Çalışma için yerel etik kurulu onayı alındı. Çalışmaya katılan tüm katılımcılara çalışma hakkında bilgi verilerek "katılımcı bilgilendirme ve onay formu" ile onamları alındı.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS software version 17.0 for Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma olarak belirtildi. Normal dağılıma uymayan veriler ise ortanca ve çeyrekler arası fark şeklinde ifade edildi. Kolmogorov-Smirnov sürekli değişkenlerin dağılımını değerlendirmek için uygulandı. Parametrik veriler için Student's t-test, parametrik olmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. İnsülin, östradiol, HOMA, serbest testosteron, trigliserid değerleri parametrik olmayan verilerdi. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Gözlemci içi ve gözlemciler arası değişkenliği saptamak üzere EKG'ler farklı günde tekrar değerlendirildi ve % 5'den fazla değişkenlik gösteren ölçümleri olan hastalar çalışmadan dışlandı.

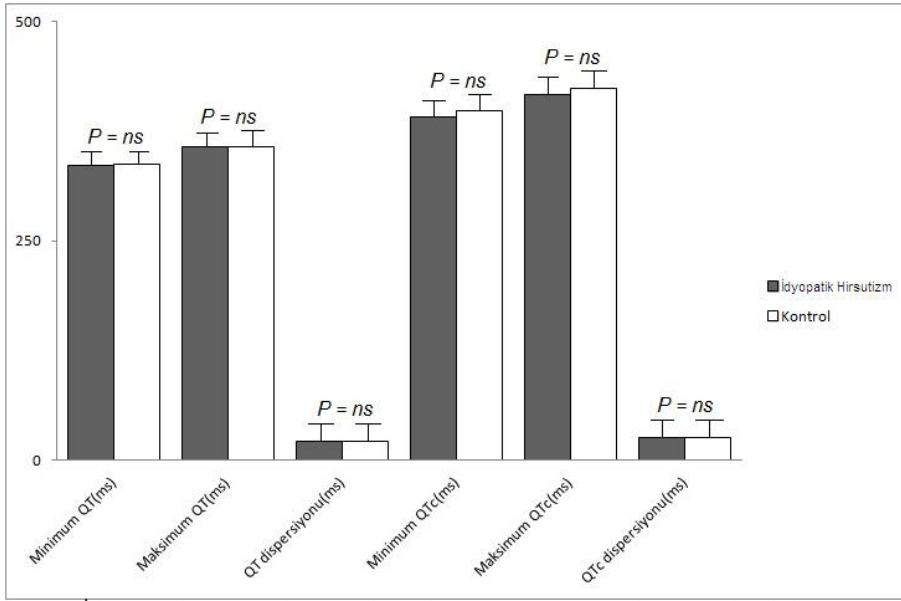
Sonuçlar

Katılımcıların klinik ve biyokimyasal özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Yapılan EKG analizleri sonucu İH ve kontrol grupları arasında minimum QT (336 ± 30 ; 337 ± 32 ms), maksimum QT (358 ± 30 ; 358 ± 34 ms), minimum QTc (391 ± 24 ; 399 ± 25 ms); maksimum QTc (417 ± 24 ; $424 \pm$

Tablo1: Katılımcıların klinik ve biyokimyasal özellikleri

	İdyopatik Hirsutizm	Kontrol
Hasta Sayısı	28	35
Ortalama yaş (yıl)	23 $\pm$ 6	23 $\pm$ 5
Ortalama Vücut Kitle İndeksi (kg/m2)	25 $\pm$ 5	24 $\pm$ 4
Kalp Hızı (Dakika/vuru)	82 $\pm$ 14	86 $\pm$ 17
Total Kolesterol (mg/dL)	165 $\pm$ 39	156 $\pm$ 26
LDL Kolesterol (mg/dL)	96 $\pm$ 32	86 $\pm$ 23
HDL Kolesterol (mg/dL)	47 $\pm$ 8	53 $\pm$ 14
Trigliserid (mg/dL)	91 $\pm$ 74	70 $\pm$ 49

Tüm değişkenler için $P > 0.05$. (Trigliserid ortanca $\pm$ çeyrekler arası fark olarak diğerleri ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edilmiştir.)



Şekil 1: İdyopatik hirsutizm ile kontrol gruplarının minimum, maksimum, düzeltilmiş minimum, düzeltilmiş maksimum QT intervalleri (QTc), QT dispersiyonu (QTd) ve düzeltilmiş QT dispersiyonu (QTcd) açısından karşılaştırılması (siyah barlar idyopatik hirsutizmi, beyaz barlar kontrol grubunu göstermektedir).

26 ms), QTd (22 ± 5 ; 21 ± 7 , $P=0.6$) ve QTcd (26 ± 6 , 25 ± 9 ms, $P=0.7$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Şekil 1). Gruplar arasında hormonal ve metabolik durum açısından anlamlı farklılık mevcuttu (Tablo 2). Kontrol grubuna göre İH hastalarında anlamlı olarak androjen yüksekliliği ve insülin direnci saptandı.

Tablo 2: Gruplar arası hormonal ve metabolik karşılaştırmalar

	İdyopatik Hirsutizm	Kontrol	P
Östradiol (pg/ml)*	52±18	64±95	0.018
Serbest testosteron (pg/ml)*	2.0±1.4	1.4±0.6	0.002
Total testosteron (ng/ml)	53±18	43±13	0.008
17-OH progesteron (ng/ml)	1.4±1.0	1.0±0.9	0.216
DHEAS (µg/dl)	244±100	171±74	0.002
FSH (m IU/ml)	5.7±2.1	6.0±2.1	0.6
LH (m IU/ml)	5.7±2.8	5.1±2.4	0.35
PRL (ng/ml)	12.4±7.0	11.4±5.8	0.5
Glukoz (mg/dl)	86±9	88±10	0.4
Açlık İnsülin*			
(µ IU/ml)	14.7±9.9	11±5.8	0.003
HOMA-IR*	3.1±2.9	2.2±1.7	0.008

DHEAS: Dehidroepiandrosteron sülfat, FSH: Folikül stimulan hormon, LH: Lüteinleştirici hormon, PRL: Prolaktin, HOMA-IR: Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance. (Asteriskli veriler ortanca±çeyrekler arası fark olarak diğerleri ortalama±standart sapma olarak ifade edilmiştir.)

Tartışma

Bu çalışmamızda metabolik ve seks hormon bozuklukları ile karakterize İH vakalarında QTd ve QTcd'nin etkilenip etkilenmediği saptanmaya çalışılmıştır. Çeşitli çalışmalarda miyokardiyal iskemi, mitral kapak prolapsusu, ventriküler hipertrofi ve dilatasyonda, otonomik nöropatide, periferik vasküler hastalıkta ve hipertansiyon gibi çeşitli patolojilerde QTd'nin arttığı bildirilmiştir (19-25). Bu faktörler dışında QTd'nin insülin bağımlı ve insülin bağımsız diyabetes mellitus (DM) hastalarında da uzadığı ve kardiyak ölümü predikte edebileceğini gösteren veriler vardır (26, 27). Bununla birlikte diyabete bağlı QTd uzamasının eşlik eden kardiyovasküler hastalığa sekonder olup olmadığı net değildir. Çalışmamızda hiçbir hastamızda DM olmamasına rağmen hirsutizm grubunda insülin direncinin olduğu gösterildi. İnsülin direncinin QT intervalini etkilediğini gösterir çalışmalar mevcuttur. DESIR (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance

syndrome) çalışmasında sağlıklı görünen hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörlerinin QT süresi üzerine etkisi 2,894 sağlıklı katılımcıda araştırılmış ve glukoz dengesinin QTc'yi etkileyebileceği kanısına varılmıştır (28). Her iki cinste çok değişkenli ayarlamaya rağmen glikolize hemoglobulinin (HbA1c) QTc ile ters korelasyon gösterdiği

ve erkeklerde açlık insülin değerleri ile QTc'nin korele olabileceği öne sürülmüştür. Çok değişkenli ayarlama analizinden sonra kadın cinsiyette açlık glukozu da QTc ile ters orantılı çıkmıştır. Cinsiyet ayrımının da QT üzerine etkisi olabilir. Kadınlarda erkeklere göre istirahat kalp hızının daha düşük ve QTc'nin daha uzun olduğu bilinmektedir (17). Kadınların menstruasyon ve yumurtlama dönemlerinde QT uzatıcı ilaçların etkisine daha hassas olmaları bu duruma bağlı olduğu öne sürülmüştür (29). HOMA indeksi ve açlık insülin değerlerinin insülin direncini saptamak açısından kullanıldığı bir çalışmada QTc'nin kadın cinsiyette daha uzun olduğu ve normoglisemik kadınlarda insülin direncinin QTc uzamasında, bağımsız kuvvetli bir belirteç olduğu bildirilmiştir (30). İnsülin direnci ölçümünde hiperinsülinemik öglisemik klemp testi altın standart olmasına rağmen HOMA indeksi de sıkça çalışmalarda kullanılan ve klemp testi ile iyi korelasyon gösteren bir testtir (31). Çalışmamızda da HOMA indeksi ve açlık insülin düzeyleri çalışma grubunda anlamlı olarak yüksek çıkmasına rağmen bunların QTd ve QTcd üzerlerine etkisi gösterilememiştir. Direkt olarak insülin direncinin QTd üzerine etkisini gösterir net veriler olmamakla birlikte, PKOS hastalarında yapılan çalışmalarda da anlamlı insülin direnci ve androjen hormon yüksekliği olmasına rağmen QTd ve QTcd'de kontrol grubuna göre fark olmadığı saptanmıştır (32, 33). Alpaslan ve arkadaşlarının (33) çalışmalarında belirttiği üzere koroner arter hastalığının muhtemelen bu genç kadın popülasyonunda olmayışı, koroner arter hastalığı risk faktörlerine rağmen QTd'de değişiklik olmamasını açıklayabilir. Testosteronun da kardiyak repolarizasyonun düzenlenmesinde ventriküler repolarizasyonu geciktirerek (14, 34) ve hERG kanallarının inhibisyonunu kolaylaştırarak (35) rol aldığı bilinen bir hormon olmasına rağmen yüksek testosteron düzeyleri ile giden PKOS hastalarında ve çalışmamızdaki İH hastalarında QTd ve QTcd'de anlamlı fark saptanmamıştır.

Sonuç olarak metabolik ve hormonal bozuklukların görülebildiği İH hastalarında, uzun dönemde gelişebilecek aritmi ve kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilebilmesi için uzun takip süreli ve geniş çaplı randomize prospektif çalışmalar gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Moran C, Tapia MC, Hernandez E, et al. Etiological review of hirsutism in 250 patients. Arch Med Res 1994;25:311-4.
2. Azziz R. The evaluation and management of hirsutism. Obstet Gynecol 2003;101:995-1007.
3. Unluhizarci K, Karababa Y, Bayram F, et al. The investigation of insulin resistance in patients with idiopathic hirsutism. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2741-4.
4. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.
5. Moss AJ. Measurement of the QT interval and the risk associated with QTc interval prolongation: a review. Am J Cardiol 1993;72:23B-25B.
6. Hii JT, Wyse DG, Gillis AM, et al. Precordial QT interval dispersion as a marker of torsade de pointes. Disparate effects of class Ia antiarrhythmic drugs and amiodarone. Circulation 1992;86:1376-82.
7. Kuo CS, Reddy CP, Munakata K, et al. Mechanism of ventricular arrhythmias caused by increased dispersion of repolarization. Eur Heart J 1985;6 Suppl D:63-70.
8. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, et al. Sex difference in risk of torsade de pointes with d,l-sotalol. Circulation 1996;94:2535-41.
9. Grintborg D, Henriksen JE, Andersen M, et al. Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis. Fertil Steril 2004;82:1570-9.
10. Budec M, Pjevic M. The insulin response to oral glucose, concentrations of total cholesterol, triglycerides and uric acid in women with idiopathic hirsutism. Exp Clin Endocrinol 1989;94:300-4.
11. Paoletti AM, Cagnacci A, Orru M, et al. Treatment with flutamide improves hyperinsulinemia in women with idiopathic hirsutism. Fertil Steril 1999;72:448-53.
12. Abdel Fattah NS, Darwish YW. Is there a role for insulin resistance in nonobese patients with idiopathic hirsutism? Br J Dermatol 2009;160:1011-5.
13. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, et al. Fatty Liver, Insulin Resistance, and Features of Metabolic Syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153 people. Diabetes Care 2012;35:2359-64.
14. Bidoggia H, Maciel JP, Capalozza N, et al. Sex differences on the electrocardiographic pattern of cardiac repolarization: possible role of testosterone. Am Heart J 2000;140:678-83.
15. Glancy JM, Weston PJ, Bhullar HK, et al. Reproducibility and automatic measurement of QT dispersion. Eur Heart J 1996;17:1035-9.
16. Murray A, McLaughlin NB, Campbell RW. Measuring QT dispersion: man versus machine. Heart 1997;77:539-42.
17. Bazett H. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. Heart 1920;7:353-70.
18. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care 2000;23:57-63.
19. Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, et al. Increased QT dispersion in

- patients with vasospastic angina. *Circulation* 1998;98:435-40.
20. Tieleman RG, Crijns HJ, Wiesfeld AC, et al. Increased dispersion of refractoriness in the absence of QT prolongation in patients with mitral valve prolapse and ventricular arrhythmias. *Br Heart J* 1995;73:37-40.
 21. Barr CS, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343:327-9.
 22. Buja G, Miorelli M, Turrini P, et al. Comparison of QT dispersion in hypertrophic cardiomyopathy between patients with and without ventricular arrhythmias and sudden death. *Am J Cardiol* 1993;72:973-6.
 23. Wei K, Dorian P, Newman D, et al. Association between QT dispersion and autonomic dysfunction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:859-63.
 24. Darbar D, Luck J, Davidson N, et al. Sensitivity and specificity of QTc dispersion for identification of risk of cardiac death in patients with peripheral vascular disease. *BMJ* 1996;312:874-8; discussion 78-9.
 25. Clarkson PB, Naas AA, McMahon A, et al. QT dispersion in essential hypertension. *QJM* 1995;88:327-32.
 26. Arildsen H, May O, Christiansen EH, et al. Increased QT dispersion in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 1999;71:235-42.
 27. Naas AA, Davidson NC, Thompson C, et al. QT and QTc dispersion are accurate predictors of cardiac death in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes: cohort study. *BMJ* 1998;316:745-6.
 28. Fauchier L, Maison-Blanche P, Forhan A, et al. Association between heart rate-corrected QT interval and coronary risk factors in 2,894 healthy subjects (the DESIR Study). Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome. *Am J Cardiol* 2000;86:557-9.
 29. Abi-Gerges N, Philp K, Pollard C, et al. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes. *Fundam Clin Pharmacol* 2004;18:139-51.
 30. Shin HS, Lee WY, Kim SW, et al. Sex difference in the relationship between insulin resistance and corrected QT interval in non-diabetic subjects. *Circ J* 2005;69:409-13.
 31. Borai A, Livingstone C, Kaddam I, et al. Selection of the appropriate method for the assessment of insulin resistance. *BMC Med Res Methodol* 2011;11:158.
 32. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. Lack of electrocardiographic changes in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;67:46-50.
 33. Alpaslan M, Onrat E, Yilmazer M, et al. QT dispersion in patients with polycystic ovary syndrome. *Jpn Heart J* 2002;43:487-93.
 34. Pham TV, Sosunov EA, Gainullin RZ, et al. Impact of sex and gonadal steroids on prolongation of ventricular repolarization and arrhythmias induced by I(K)-blocking drugs. *Circulation* 2001;103:2207-12.
 35. Shuba YM, Degtiar VE, Osipenko VN, et al. Testosterone-mediated modulation of HERG blockade by proarrhythmic agents. *Bioc hem Pharmacol* 2001;62:41-9.