

Arritmias en la diabetes

mellitus tipo 2: epidemiología y fisiopatología

Risk of acute myocardial infarction in patients with type 1 diabetes mellitus

Esteban Lucero MD. Esp¹ <https://orcid.org/0000-0002-1231-191X>

Cristóbal Espinoza MSc. PhD(c)^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8608-8338>

Julio Paredes MD¹ <https://orcid.org/0000-0003-0812-5898>

Doris Chicaiza MD¹ <https://orcid.org/0009-0009-1499-4812>

Arody Ochoa MD¹ <https://orcid.org/0009-0005-5746-7837>

Erika Vaca MD¹ <https://orcid.org/0009-0003-7634-8193>

Melina Goyes MD¹ <https://orcid.org/0000-0001-5480-490X>

Ángel Chicaiza MD¹ <https://orcid.org/0000-0002-8093-4545>

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador.

²Universidad Nacional de Tumbes, Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, Tumbes, Perú.

***Autor de correspondencia:** Esteban Lucero, Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social, Cuenca, Ecuador. Correo electrónico: estebanlucero16@yahoo.com

Received: 02/26/2024 Accepted: 04/15/2024 Published: 06/12/2024 DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13134180>

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es reconocida como un problema de salud pública muy importante dada la elevada prevalencia y la elevada morbimortalidad que acarrea. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes con DM2, lista encabezada por los eventos isquémicos; sin embargo, las arritmias también contribuyen de forma importante a la mortalidad atribuible a la DM2. En general, el riesgo de padecer una arritmia es sumamente mayor en la población diabética en comparación con la población general. Aunque la arritmia más prevalente en los diabéticos es la taquicardia sinusal, se debe tener en consideración que los bloqueos y la fibrilación auricular son también frecuentes en esta población. Lo anterior supone un punto de gran importancia ya que padecer cualquier tipo de arritmia incrementa significativamente el riesgo de muerte súbita, lo cual se ha demostrado es mucho más frecuente en los diabéticos. Si bien el origen de las arritmias en el contexto de la DM2 tiene muchas vertientes fisiopatológicas, la fluctuación en la glicemia y el estrés oxidativo parecen jugar el rol más importante. Para lograr disminuir la incidencia de arritmias a través de medidas terapéuticas se requieren de más investigaciones que permitan abordar selectivamente los mecanismos arritmógenos. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos derivados de la DM2 que originan la aparición de trastornos del ritmo; de igual forma, se buscará analizar la epidemiología de los trastornos del ritmo en los pacientes diabéticos para establecer el riesgo que tiene este grupo de pacientes de desarrollar arritmias.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, arritmias cardíacas, enfermedades cardiovasculares, hiperglicemia, fisiopatología.

Abstract

Type 2 diabetes mellitus (DM2) is recognized as a very important public health problem given its high prevalence and elevated morbidity and mortality. Cardiovascular disease is the main cause of death in patients with DM2, a list headlined by ischemic events; however, arrhythmias, also contribute notoriously to the mortality attributable to DM2. In general, the risk of developing an arrhythmia is much greater in the diabetic population in comparison with the general population. Although the most prevalent arrhythmia in diabetics is sinus tachycardia, it should be noted that blocks and atrial fibrillation are also frequent in this population. This is a key point, as having any kind of arrhythmia significantly increases the risk of sudden death, which has been demonstrated to be much more frequent in diabetics. Although the origin of arrhythmias in the context of DM2 has many pathophysiologic components, fluctuations in glycemia and oxidative stress appear to play the most important role. In order to reduce the incidence of arrhythmias through therapeutic measures, further research is needed to selectively approach these arrhythmogenic mechanisms. The objective of this review is to evaluate the pathophysiologic mechanisms related to DM2 that originate cardiac rhythm disorders; and to analyze their epidemiology in diabetic patients.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, cardiac arrhythmias, cardiovascular disease, hyperglycemia, pathophysiology.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) representa el tipo más frecuente de diabetes a nivel global, afectando a aproximadamente 462 millones de individuos para el año 2017, cifra correspondiente al 6% de la población mundial¹. Se estima que anualmente 1 de cada 9 muertes en individuos entre 20 y 79 años son atribuibles solo a la diabetes, sin considerar las muertes asociadas a enfermedades cardiovasculares (ECV) u otras complicaciones de la DM2². Los estudios epidemiológicos prevén que la incidencia de DM2 para el 2030 incremente a 7.000 casos por cada 100.000 individuos de no tomar medidas preventivas eficaces¹. Cabe destacar que la principal causa de morbimortalidad en pacientes diabéticos son las ECV, tales como el infarto agudo al miocardio (IAM), los ictus³⁻⁸, la insuficiencia cardíaca (IC), seguida de las infecciones, enfermedad renal crónica y cáncer⁹.

Es bien reconocido que la DM2 suele ser una condición que comparte espacio con otras enfermedades crónicas como la hipertensión (HTA), así como también suele estar fuertemente asociada a la obesidad¹⁰. El ambiente creado por la coexistencia de múltiples condiciones es propicio para el desarrollo de nuevas enfermedades. Aunque la aterosclerosis, el IAM y el ictus son las enfermedades más insignes, dado que representan el grueso de la mortalidad en pacientes con DM2, estas no son las únicas condiciones que afectan este grupo de pacientes. La evidencia actual ha demostrado que los trastornos del ritmo en el corazón son mucho más frecuentes en la población con DM2 que en la población general¹¹. Enfermedades como la fibrilación auricular (FA), extrasístoles ventriculares, taquicardia ventricular (TV) y muerte súbita han mostrado ser más frecuente en los pacientes con DM2¹².

Diferentes estudios han demostrado que el control autonómico del corazón es disfuncional el paciente diabético. Estos hallazgos se expresan como alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y problemas en la repolarización ventricular que pueden expresarse como alteraciones en el intervalo QT¹³. En este contexto, la disfunción autonómica se puede conjugar con mecanismos dañinos derivados de la hiperglicemia para lograr la aparición de alteraciones del ritmo¹⁴. El objetivo de esta revisión es evaluar los mecanismos fisiopatológicos derivados de la DM2 que originan la aparición de trastornos del ritmo; de igual forma, se buscará analizar su epidemiología.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Los pacientes con DM2 desarrollan con frecuencia múltiples patologías de índole cardiovascular. Se debe denotar que las muertes de origen cardiovascular son la primera causa de muerte en la población diabética (x). En estudios realizados en Estados Unidos se ha determinado que la población diabética tiene 1,7 veces más probabilidades de morir en comparación con los no diabéticos por causas de origen cardiovascular como el IAM y el ictus (x). Por otro lado, se ha determinado que las arritmias son más prevalentes en la

población diabética que en los no diabéticos, y estas igualmente contribuyen a las cifras de mortalidad. Los pacientes con neuropatía autonómica cardiovascular (NAC), una condición relativamente frecuente en pacientes con DM, tienen un riesgo incrementado de morir por causas de origen cardiovascular en los próximos 5 años (x).

Aunque la DM2 puede contribuir a la aparición de múltiples arritmias, la FA ha sido la más estudiada hasta la fecha. Diferentes estudios observacionales han analizado la correlación entre la FA y la DM2, ofreciendo resultados inconclusos e inconsistentes^{15,16}. En los 38 años de seguimiento del estudio Framingham se encontró que la DM2 actuaba como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de FA¹⁵. Las discrepancias entre estudios se deben probablemente a las diferencias en las poblaciones examinadas, ya que otras variables como la edad, el sexo y la etnicidad parecen contribuir de forma directa o indirecta a la aparición de FA¹⁷. A la fecha, un meta-análisis encontró que las personas diabéticas tienen 40% más probabilidades de desarrollar FA en comparación con los no diabéticos¹⁸; asimismo, una revisión sistemática más reciente encontró que los pacientes con prediabetes tenían 20% más riesgo de desarrollar FA, cifra que ascendía a 28% en pacientes francamente diabéticos¹⁹.

En relación a otro tipo de arritmias, un estudio analizó el comportamiento de la fibrilación ventricular (FV) en dos grupos de pacientes, el primer grupo constaba de pacientes con HTA sin DM, y el segundo grupo eran pacientes con DM. Se reportó que la incidencia de FV fue del 0,1% en el primer grupo, mientras que en el grupo de pacientes diabéticos la incidencia fue del 0,2%²⁰. A través de un análisis multivariado se concluyó que la DM2 estaba independientemente relacionado con la aparición de FV con un odds ratio (OR) de 1,7 (IC 95%; 1,5-1,9). Asimismo, se concluyó que la aparición de FV en pacientes diabéticos era independiente a la preexistencia de condiciones como IAM e IC²⁰.

Por otro lado, un estudio observacional comparó la prevalencia de bloqueo auriculoventricular de tercer grado (BAV-III) en individuos diabéticos y no diabéticos. Se concluyó que el diagnóstico de BAV-III estaba presente en aproximadamente el 1,1% de los pacientes con DM, mientras que solo estuvo presente en el 0,6% de los controles. El análisis multivariado arrojó que la DM tenía una fuerte asociación con el BAV-III, presentando un OR de 3,1 (IC 95%; 3,0-3,3)²¹. En la actualidad existe escasa información en relación a los bloqueos de primer y segundo grado en la población diabética, por lo que no se han podido hacer aseveraciones con respecto al riesgo de bloqueos de menor grado en pacientes con DM.

Otro estudio observacional analizó las prevalencias de diferentes arritmias en 100 pacientes con DM2. Se encontró que la taquicardia sinusal fue la más frecuente, presentándose en el 32% de los individuos, seguido del BAV-III, que estuvo presente en el 20% de los pacientes, y en tercer lugar se encontraba la bradicardia sinusal en conjunto con la FA, presentes en un 15% cada una. Adicionalmente, se encontró que el 10% de los pacientes tenían extrasístoles ventriculares, mientras que solo se encontraron 3 casos de BAV de

primer grado, 1 caso de taquicardia supraventricular paroxística y un caso de TV¹¹. Interesantemente el estudio reportó que los pacientes con pobre control glicémico, denotado por una hemoglobina glicada (HbA1c) mayor a 9,5%, tenían un mayor riesgo de desarrollar cualquier tipo de arritmia en comparación con aquellos individuos que tenían un buen control glicémico (HbA1c entre 7 y 8,5%)¹¹.

Finalmente, existe una buena cantidad de evidencia que afirma que los pacientes con DM2 tienen un riesgo incrementado de muerte súbita. Algunos de los factores potenciales contribuyentes a la muerte súbita son la isquemia silente, la NAC, el estado hipercoagulable inducido por la DM2 y la cardiomiopatía diabética²². La incidencia de la muerte súbita en la población general sin enfermedad cardíaca conocida es de 0,82 por cada 1000 pacientes al año, mientras que en pacientes con enfermedad cardíaca conocida es de 5,98 por cada 1000 pacientes el año. Al añadir la DM2 como variante, se obtiene que la incidencia de muerte súbita en pacientes con DM2 sin patología cardíaca es de 3,15 por cada 1000 pacientes al año, lo cual asciende a un alarmante número de 13,8 pacientes por cada 1000 al año en individuos con patología cardíaca agregada²³. Considerando la elevada prevalencia de DM2 a nivel global, el número de muertes súbitas atribuibles a la DM no es pequeño y se deben tomar medidas para abordar la problemática²⁴.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ARRITMIAS EN LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

El mapa fisiopatológico que conecta la DM2 con la aparición de las arritmias es sumamente complejo, lo cual dificulta trazar un punto de inicio y un punto final en la génesis de las arritmias. El común denominador de todos los pacientes con DM2 es la hiperglicemia, aspecto que puede funcionar como eje principal en múltiples vías fisiopatológicas¹⁷. Un metaanálisis sugiere que la aparición de arritmias como la FA se correlaciona de una manera dosis-dependiente con los niveles de glucosa, implicando que la hiperglicemia podría ser un contribuyente importante a la aparición de arritmias¹⁹. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que el control glicémico no ha mostrado beneficios en reducir las muertes de origen cardiovascular²⁵. En efecto, el estudio ACCORD mostró que el control intensivo de la glicemia no disminuyó la tasa de aparición de nuevas arritmias en los pacientes²⁶.

En efecto, estudios en animales han sugerido que el punto de conexión entre la DM2 y las arritmias no es la hiperglicemia *per se*, sino la fluctuación en los niveles de glicemia. Un estudio en ratones con DM inducida por estreptozocina demostró que las fluctuaciones en los niveles de glicemia incrementaban la incidencia de la FA, fibrosis atrial y la generación de especies reactivas de oxígeno (ERO)²⁷. La contribución por parte del estrés oxidativo a la aparición de arritmias ha ganado reconocimiento en los últimos años. Se ha descrito que en pacientes con FA existen niveles incrementados de ERO, como el superóxido y el peróxido de hidrógeno, así como una franca disminución en la disponibilidad de óxido nítrico

(ON)²⁷. Es conocido que los pacientes con DM2 tienen un incremento importante del estrés oxidativo el cual contribuye al daño de múltiples tejidos, incluido el corazón²⁸.

El daño generado por las ERO propicia la aparición del remodelamiento estructural del corazón. En efecto, la hipertrofia atrial, la fibrosis y los depósitos de grasa en el corazón se observan con más frecuencia en los corazones de pacientes diabéticos y obesos²⁹. La instauración de parches fibróticos en el corazón genera alteraciones en la conducción eléctrica del corazón; asimismo, se considera que la fibrosis atrial es un sello distintivo de la FA y se cree que esta juega un rol importante en la iniciación y perpetuación de las arritmias³⁰. Otra manera en la que la DM2 contribuye a la aparición de remodelamiento es a través de los productos de glicosilación avanzada (PGA), los cuales al unirse a sus respectivos receptores son capaces de desencadenar mecanismos profibróticos y arritmógenos. Estudios en animales han demostrado que niveles elevados de PGA se correlacionan directamente con un incremento en los factores de crecimiento de tejidos y el nivel de fibrosis en el corazón de ratones diabéticos³¹.

Finalmente, los pacientes con DM2 tienden a tener niveles elevados de citocinas proinflamatorias y marcadores de inflamación aguda como la proteína C reactiva (PCR)³². La inflamación se ha identificado como un factor de riesgo importante para la aparición de arritmias, debido a que diferentes estudios observacionales han demostrado que los estados de inflamación inducida como las cirugías incrementan el riesgo de desarrollar arritmias³³. En pacientes humanos los niveles de PCR se han asociado directamente a la incidencia de FA, al punto de poder predecir la aparición de FA en pacientes de riesgo³⁴. La conexión entre la inflamación, las arritmias y la DM2 sigue siendo inconclusa. En estudios recientes, ratones con inhibición de la expresión del receptor tipo toll 2 (TLR-2) mostraron una menor incidencia de arritmias en comparación con los ratones sin modificaciones, sugiriendo que este receptor podría estar relacionado con el mecanismo arritmógeno mediado por la inflamación³⁵.

Conclusión

La DM2 es reconocida como un problema de salud pública muy importante dada la elevada prevalencia y la elevada morbimortalidad que acarrea. Las ECV son la principal causa de muerte en pacientes con DM2, lista encabezada por los IAM, ictus y la IC; sin embargo, las arritmias también contribuyen de forma importante a la mortalidad atribuible a la DM2. En general, el riesgo de padecer una arritmia es sumamente mayor en la población diabética en comparación con la población general. Aunque la arritmia más prevalente en los diabéticos es la taquicardia sinusal, se debe tener en consideración que los bloqueos y la FA son también frecuentes en esta población. Lo anterior supone un punto de gran importancia ya que padecer cualquier tipo de arritmia incrementa significativamente el riesgo de muerte súbita, lo cual se ha demostrado es mucho más frecuente en los diabéticos. Si bien el origen de las arritmias en el contexto de la DM2 tiene muchas vertientes fisiopatológicas, la fluctuación en la glicemia y el estrés oxidativo parecen jugar el rol más importante. Para lograr disminuir la incidencia de arritmias a través de medidas terapéuticas se requieren de más investigaciones que permitan abordar selectivamente los mecanismos arritmógenos. Hasta entonces el despistaje y la prevención son las mejores herramientas para disminuir la mortalidad debido a arritmias en pacientes diabéticos.

Referencias

1. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. marzo de 2020;10(1):107-11.
2. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, Gregg EW, et al. Mortality attributable to diabetes in 20-79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. abril de 2020;162:108086.
3. Ortíz R, Garcés Ortega JP, Narváez Pilco VF, Rodríguez Torres DA, Maldonado Piña JE, Olivar LC, et al. Efectos pleiotrópicos de los inhibidores del SGLT-2 en la salud cardiometabólica de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Síndrome Cardiometabólico*. 2018;8(1):27-42.
4. Dávila LA, Escobar Contreras MC, Durán Agüero S, Céspedes Nava V, Guerrero-Wyss M, De Assis Costa J, et al. Glycemic Index Trends and Clinical Implications: Where Are We Going? *Latinoamericana de Hipertensión*. 2018;13(6):621-9.
5. Carpio Duran AL, Duran Medina MF, Andrade Valdivieso MR, Espinoza Dunn MA, Rodas Torres WP, Abad Barrera LN, et al. Terapia incretinomimética: evidencia clínica de la eficacia de los agonistas del GLP-1R y sus efectos cardio-protectores. *Latinoamericana de Hipertensión*. 2018;13(4):400-15.
6. Espinoza Díaz C, Basantes Herrera S, Toala Guerrero J, Barrera Quilligana P, Chiluisa Vaca P, Sánchez Centeno P, et al. Explorando nuevas opciones farmacológicas en el tratamiento de la diabetes mellitus. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;38(6):754-7.
7. Velásquez Z. E, Valencia B, Contreras F. Educación Diabetológica. *Diabetes Internacional*. 2011;3(1):4-7.
8. Pérez Miranda PJ, Torres Palacios LP, Chasiliquin Cueva JL, Hernández Avilés GA, Bustillos Maldonado EI, Espinosa Moya JI, et al. Rol de la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional: situación actual. *AVFT – Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2019;38(2):234-9.
9. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes Mellitus and Cause-Specific Mortality: A Population-Based Study. *Diabetes Metab J*. junio de 2019;43(3):319-41.
10. Jelinek HF, Osman WM, Khandoker AH, Khalaf K, Lee S, Almahmed W, et al. Clinical profiles, comorbidities and complications of type 2 diabetes mellitus in patients from United Arab Emirates. *BMJ Open Diabetes Research and Care*. 1 de agosto de 2017;5(1):e000427.
11. Agarwal G, Singh SK. Arrhythmias in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2017;21(5):715-8.
12. Huikuri H, Rydén L. Diabetes and arrhythmias [Internet]. *ESC CardioMed*. Oxford University Press; [citado 15 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-221>.
13. Movahed MR, Hashemzadeh M. Strong independent association between type 2 diabetes mellitus and third degree AV-block. Disponible en; <https://cardiologyonline.com/wchd08/Abstracts/s25/1104%20Movahed.doc>.
14. Ugowe FE, Jackson LR, Thomas KL. Atrial Fibrillation and Diabetes Mellitus. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. mayo de 2019;12(5):e007351.
15. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 16 de marzo de 1994;271(11):840-4.
16. Wilhelmsen L, Rosengren A, Lappas G. Hospitalizations for atrial fibrillation in the general male population: morbidity and risk factors. *J Intern Med*. noviembre de 2001;250(5):382-9.
17. Grisanti LA. Diabetes and Arrhythmias: Pathophysiology, Mechanisms and Therapeutic Outcomes. *Front Physiol*. 26 de noviembre de 2018;9:1669.
18. Huxley RR, Fillion KB, Konety S, Alonso A. Meta-analysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 2011;108(1):56-62.
19. Aune D, Feng T, Schlesinger S, Janszky I, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Diabetes Complications*. mayo de 2018;32(5):501-11.
20. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal M. Increased prevalence of ventricular fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels*. 1 de julio de 2007;22(4):251-3.
21. Movahed M-R, Hashemzadeh M, Jamal MM. Increased prevalence of third-degree atrioventricular block in patients with type II diabetes mellitus. *Chest*. octubre de 2005;128(4):2611-4.
22. Bergner DW, Goldberger JJ. Diabetes mellitus and sudden cardiac death: what are the data? *Cardiol J*. 2010;17(2):117-29.
23. Rea TD, Pearce RM, Raghunathan TE, Lemaitre RN, Sotoodehnia N, Jouven X, et al. Incidence of out-of-hospital cardiac arrest. *Am J Cardiol*. 15 de junio de 2004;93(12):1455-60.
24. Siscovick DS, Sotoodehnia N, Rea TD, Raghunathan TE, Jouven X, Lemaitre RN. Type 2 diabetes mellitus and the risk of sudden cardiac arrest in the community. *Rev Endocr Metab Disord*. marzo de 2010;11(1):53-9.

25. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 12 de junio de 2008;358(24):2560-72.
26. Fatemi O., Yuriditsky E., Tsioufis C., Tsachris D., Morgan T., Basile J., et al. . (2014). Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study). *Am. J. Cardiol*. 114, 1217–1222. 10.1016/j.amjcard.2014.07.045.
27. Zhang J, Youn JY, Kim A, Ramire R, Gao L, Ngo D, et al. NOX4-Dependent Hydrogen Peroxide Overproduction in Human Atrial Fibrillation and HL-1 Atrial Cells: Relationship to Hypertension. *Frontiers in Physiology*. 2012;3:140.
28. Rochette L, Zeller M, Cottin Y, Vergely C. Diabetes, oxidative stress and therapeutic strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects*. 1 de septiembre de 2014;1840(9):2709-29.
29. Tadic M, Cuspidi C. The influence of type 2 diabetes on left atrial remodeling. *Clin Cardiol*. 2015 Jan; 38(1):48-55.
30. Aromolaran AS, Boutjdir M. Cardiac Ion Channel Regulation in Obesity and the Metabolic Syndrome: Relevance to Long QT Syndrome and Atrial Fibrillation. *Front Physiol*. 2017; 8:431.
31. Kato T, Yamashita T, Sekiguchi A, Tsuneda T, Sagara K, Takamura M, Kaneko S, Aizawa T, Fu LT. AGEs-RAGE system mediates atrial structural remodeling in the diabetic rat. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008 Apr; 19(4):415-20.
32. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papamikroulis G-A, Vogiatzi G, Papaioannou S, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. abril de 2019;14(1):50-9.
33. Peretto G, Durante A, Limite LR, Cianflone D. Postoperative Arrhythmias after Cardiac Surgery: Incidence, Risk Factors, and Therapeutic Management. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:615987.
34. Chung MK, Martin DO, Sprecher D, Wazni O, Kanderian A, Carnes CA, et al. C-Reactive Protein Elevation in Patients With Atrial Arrhythmias. *Circulation*. 11 de diciembre de 2001;104(24):2886-91.
35. Monnerat G, Alarcón ML, Vasconcellos LR, Hochman-Mendez C, Brasil G, Bassani RA, et al. Macrophage-dependent IL-1 β production induces cardiac arrhythmias in diabetic mice. *Nat Commun*. 24 de noviembre de 2016;7:13344.