

Diabetes mellitus como factor de riesgo para estenosis valvular aórtica

Diego Mauricio Cajamarca Vergara

diego_mau1995@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5353-7720>

Johny Mauricio Torres Torres

johnymtorres@uta.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-8775-9260>

Interno de la Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad Técnica de Ambato - Tungurahua/Ecuador

RESUMEN

Es un hecho que la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) y la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) se encuentran ligadas a una amplia gama de enfermedades cardiovasculares, las cuales pueden llegar a ser mortales en varias ocasiones. Los pacientes que padecen diabetes mellitus tienden a poseer un mayor riesgo de enfermedades del sistema cardiovascular, debido a la intervención de tejidos obstruyentes que provienen de la glicación por acumulación de glucosa en el organismo, uno de los ejemplos más comunes es la estenosis valvular aórtica. **Objetivo:** Exponer una visión completa y actualizada de la influencia de la Diabetes Mellitus como factor de riesgo para estenosis valvular. **Metodología:** El desarrollo del estudio parte de una revisión cualitativa de los fundamentos teóricos y antecedentes prácticos respecto a la Diabetes Mellitus y la Estenosis Valvular. Los datos e información serán obtenidos a partir de la búsqueda en bases de datos cuyos documentos posean rigurosidad científica, entre estos están: artículos indexados, libros, congresos y tesis doctorales. **Resultados:** La correlación entre la diabetes mellitus y la enfermedad de estenosis valvular aórtica desemboca en una gran cantidad de estudios que proponen distintas formas de erradicar el padecimiento, colocando a la intervención quirúrgica como el método más recomendado, sin embargo, también se proponen métodos biotecnológicos y farmacológicos.

Palabras clave: *estenosis valvular aórtica; diabetes mellitus; sistema cardiovascular; glucosa, calcificación.*

Correspondencia: diego_mau1995@hotmail.com

Artículo recibido 15 setiembre 2022 Aceptado para publicación: 15 octubre 2022

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: Cajamarca Vergara, D. M., & Torres Torres, J. M. (2022). Diabetes mellitus como factor de riesgo para estenosis valvular aórtica. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 6(6), 5264-5287. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i6.3809

Diabetes mellitus as a risk factor for aortic stenosis

ABSTRACT

It is a fact that Diabetes Mellitus Type 1 (DMT1) and Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2) are linked to a wide range of cardiovascular diseases, which can be fatal on several occasions. Patients with diabetes mellitus tend to have a higher risk of diseases of the cardiovascular system, due to the intervention of obstructive tissues that come from glycation by accumulation of glucose in the body, one of the most common examples is aortic valve stenosis. **Objective:** To present a complete and updated view of the influence of Diabetes Mellitus as a risk factor for valvular stenosis. **Methodology:** The development of the study starts with a qualitative review of the theoretical foundations and practical background regarding Diabetes Mellitus and Valvular Stenosis. The data and information will be obtained from the search in databases whose documents have scientific rigor, among these are: indexed articles, books, congresses and doctoral theses. **Results:** The correlation between diabetes mellitus and aortic stenosis disease leads to a large number of studies that propose different ways to eradicate the condition, placing surgical intervention as the most recommended method, however, biotechnological and pharmacological methods are also proposed.

Keywords: *aortic stenosis; diabetes mellitus; cardiovascular system; glucose, calcification.*

1. INTRODUCCIÓN

La Estenosis Valvular Aórtica, también conocida como Estenosis de la Válvula Aórtica (EVA) o simplemente estenosis aórtica (EA), es una enfermedad causada por la obstrucción de la cavidad aórtica por calcificación o mineralización de esta, lo que causa un engrosamiento y obstrucción progresivos (1). Esta patología se encuentra relacionada a otras enfermedades como la diabetes mellitus y la esclerosis de la válvula aórtica; esta última se define comúnmente como un engrosamiento focal o difuso de las cúspides aórticas, mismas que presentan nódulos calcificados generalmente en la base de las valvas (2).

Como se ha mencionado, la patología está ligada a la presencia de Diabetes Mellitus (DM). Ambas enfermedades poseen mayor prevalencia en pacientes con edad avanzada, pues se conoce que aproximadamente el 5% de las personas mayores a 65 años que han adquirido o poseen DM han padecido también de EVA (3). Este tipo de lesión valvular cardíaca es la más frecuente, sobre todo en los ancianos, puesto que la etiología de la estenosis aórtica es degenerativa-calcárea en la mayoría de los pacientes. Muchos factores de riesgo parecen estar relacionados con la calcificación y la estenosis de la válvula aórtica, pero deben ser confirmados (4).

En comparación con los individuos no diabéticos, los pacientes diabéticos tienen una propensión significativamente mayor a sufrir trastornos cardiovasculares y una degeneración más rápida de la válvula aórtica. Utilizando un modelo experimental original, con pacientes diabéticos-hiperlipémicos, Manduteanu (5), demostró que las alteraciones más tempranas inducidas por estas condiciones ocurren a nivel de la válvula aórtica y, con el tiempo estos cambios conducen a las calcificaciones propias de la EVA calcificada. Sin embargo, no hay tratamientos farmacológicos específicos disponibles para revertir o retrasar la progresión de la enfermedad de la válvula aórtica en la diabetes, a pesar de los importantes avances en este campo. Por lo tanto, es fundamental descubrir los mecanismos de progresión de la valvulopatía, y encontrar biomarcadores para el diagnóstico y nuevas dianas terapéuticas.

Al igual que la Diabetes Mellitus, la aterosclerosis, puede causar daños sobre la válvula aórtica, así lo indica Banovic (6), este factor se debe a la presencia de hiperglucemia, estrés oxidativo y resistencia a la insulina. La aterosclerosis puede definirse como la aparición de tejido invasivo que se acumula en las arterias, causando obstrucciones e

impidiendo el correcto funcionamiento de estas. En estudios ecocardiográficos y de tomografía computarizada por haz de electrones, se ha demostrado que la diabetes mellitus se relaciona a un aumento de la prevalencia del calcio en la válvula aórtica y, por tanto, de la presencia y progresión de aterosclerosis aórtica. Los datos observacionales de estudios previos asocian un mayor riesgo de calcificación de la VA con la diabetes mellitus. Investigaciones anteriores han demostrado que el Síndrome metabólico (SM) y la diabetes mellitus se relacionan con un aumento de las puntuaciones de calcio en las arterias coronarias (6).

Sin embargo, la DM y la aterosclerosis no son los únicos factores asociados al pronóstico de estenosis valvular, puesto que, a ello se suma también el tabaquismo, la dislipemia, la hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, inactividad e insuficiencia cardiaca como factores alternos que causan el padecimiento. Por otra parte, se conoce que existe una mayor prevalencia en hombres que en mujeres. La adecuada prevención, evaluación y medicación en cuanto a los factores mencionados, si bien no permiten establecer un tratamiento para eliminar la progresión de la enfermedad, pueden retrasar la aparición de los síntomas y permitir una mejor respuesta a otras terapias aplicadas a la diabetes mellitus y la estenosis valvular (7).

Es así como, en el desarrollo de la presente investigación, se comprende un análisis profundo de la patogenia de la enfermedad de la estenosis valvular aórtica (EVA) y su relación con la Diabetes Mellitus. De este modo, a partir de dicho análisis, será posible diseñar enfoques preventivos y terapéuticos apropiados para futuras intervenciones médicas. Esta revisión pretende dar una visión completa y actualizada de la influencia de la diabetes mellitus en los pacientes con estenosis aórtica degenerativa, así como del pronóstico y abordaje terapéutico de estos pacientes.

1.1. Objetivo general

- Exponer una visión completa y actualizada de la influencia de la Diabetes Mellitus como factor de riesgo para estenosis valvular aórtica.

1.2. Objetivos específicos

- Realizar una revisión de los principales fundamentos que demuestran la influencia de la Diabetes Mellitus en la prevalencia y etiología de la Estenosis Valvular.
- Describir la prevalencia de Estenosis Valvular en pacientes con Diabetes Mellitus.

- Detallar el abordaje terapéutico y pronóstico de los pacientes con Diabetes Mellitus y Estenosis Valvular.

2. REVISIÓN DE LA LITERATURA

2.1. La válvula aórtica

Se define a la válvula aórtica (VA) como una estructura vascular, misma que está formada por tejido conectivo y un revestimiento de endocardio el cual posee la facultad de transportar el flujo sanguíneo. Se ubica en la salida ventricular izquierda y la porción tubular de la aorta. La válvula aórtica tiende a ser trivalva, es decir, posee tres valvas, derecha, izquierda y posterior, también conocida como no coronaria (1).

La flexibilidad y elasticidad de las valvas tendrá un papel muy importante en el correcto funcionamiento de dicho proceso. Cuando existen afecciones en la válvula aórtica, se pierde esta elasticidad, por lo cual la circulación sanguínea presentará fallos y obstrucciones que pueden ocasionar ciertas enfermedades en el sistema cardiovascular. Las anomalías de la morfología y la función de la válvula aórtica representan la lesión valvular cardíaca más común, con implicaciones relevantes tanto en el tratamiento médico como en el quirúrgico (2).

2.2. Etiología de la estenosis valvular aórtica

Se conoce que existen dos razones por las cuales se puede presentar una estenosis aórtica, estas con las causas congénitas y las adquiridas. Para el primer caso es necesario mencionar que una válvula aórtica normal es tricúspide; sin embargo, hasta el 2% de los individuos de la población general nacen con una válvula aórtica bicúspide congénitamente anormal o, raramente, con una válvula aórtica unicúspide o cuadrícúspide. Una válvula unicúspide o bicúspide está predispuesta a desarrollar una EVA calcificada debido a la geometría anormal subyacente de la válvula y al estrés mecánico. Una válvula aórtica bicúspide es responsable de la EA en la mayoría de los individuos hasta la séptima década de vida, después de lo cual es más frecuente la estenosis de la válvula aórtica tricúspide. Cuanto antes se produzca la EA, mayor será la probabilidad de que exista una valvulopatía aórtica congénita subyacente. Los factores de riesgo asociados al desarrollo de la EA son similares a los de la aterosclerosis y son más frecuentes en la estenosis de la válvula aórtica tricúspide que en la bicúspide, dada la predisposición congénita de la válvula bicúspide a desarrollar estenosis. Por otro lado, la estenosis de la válvula aórtica cuadrícúspide es muy poco común (8).

Por otra parte, dentro de las causas adquiridas más frecuentes está ligada al envejecimiento de la persona en donde se presenta la calcificación o mineralización de la VA, lo cual se debe a una mediación efectuada por osteoblastos, partiendo de las células valvulares intersticiales. Esta mineralización se realiza en tres etapas. Entre las que se conoce a la fase inicial o inflamatoria, la fase de propagación y la fase tardía o avanzada. En la primera los elementos pro-osteogénicos liberados por macrófagos activados transforman los miofibroblastos valvulares intersticiales, provocando inflamaciones; en la segunda se promueve la microcalcificación a través de la acumulación de hidroxapatita en la matriz ósea. La etapa final es considerada irreversible, pues se caracteriza por una calcificación excesiva (9). Aunado a lo anterior se conoce que la diabetes mellitus y la hipercolesterolemia son unas de las causas adquiridas que producen la estenosis valvular aórtica (10).

2.3. Riesgos de la presencia Diabetes Mellitus para la Estenosis Aórtica

La diabetes mellitus se define como un tipo de enfermedad crónica y degenerativa, se da por múltiples causas asociadas a la dieta, el metabolismo, y algunos factores congénitos presentes al nacimiento. Se caracteriza principalmente por la presencia de hiperglucemia crónica consecuente de una baja producción de insulina en el páncreas lo que desemboca en una mala metabolización de lípidos, proteínas y carbonos (11).

La estenosis aórtica es una enfermedad progresiva sin tratamiento farmacológico, con una tasa de mortalidad preocupantemente elevado, puesto que se conoce un porcentaje de entre el 50 y 60% en personas que adquieren la enfermedad y no son tratadas oportuna o debidamente (9). La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) entre los pacientes con Estenosis Aórtica (EA) es mayor que en la población general. La diabetes mellitus aumenta significativamente el riesgo de desarrollo de EA debido a factores ya mencionados como la hiperglucemia y la resistencia a la insulina los cuales elevan el riesgo de mineralización de las válvulas. Sin embargo, el mecanismo de la interacción entre la EA y la DM no se conoce del todo. En concordancia con lo mencionado, la comprensión de la interacción entre ambas enfermedades es fundamental para diseñar un enfoque terapéutico eficaz que pueda prevenir o al menos retrasar el desarrollo y la progresión de la EA en los pacientes con DM (12).

El análisis de las válvulas estenóticas aórticas ha revelado que el aumento de la acumulación de productos finales de glicoxidación avanzada, conocidos como AGEs

(Advanced Glycoxidation End products), se asociaba con un mayor estrés oxidativo valvular, inflamación, expresión de factores de coagulación y marcadores de calcificación. Además, la expresión valvular de los productos finales de glicoxidación avanzada se correlacionó con la gravedad de la EA. Curiosamente, en los pacientes diabéticos con EA, la inflamación valvular sólo se correlaciona con los parámetros de control glucémico a largo plazo, es decir, la hemoglobina glicosilada y la fructosamina, pero no con los niveles de glucosa en suero (13).

2.4. Prevalencia de diabetes mellitus en estenosis aórtica

Según grandes ensayos clínicos, la prevalencia de la Diabetes Mellitus ha demostrado ser mayor entre los pacientes con Estenosis Aórtica que en la población general. En 2015, el estudio de Taniguchi (14), compuesto por 3 815 pacientes con EA, mostró que el 11,4% de los individuos que presentaban la enfermedad, tenían diabetes mellitus concomitante. Dos años después, en 2017, el estudio de Singh y Greenwood (15), reveló una incidencia del 14,4% de DM entre los pacientes con EA. Un estudio sueco realizado por Ljungberg et al. (16), de cohorte de base poblacional, mostró que la prevalencia de DM era del 15,8% diez años antes de la implementación del método de sustitución de la válvula aórtica por EA. En particular, Natorska et al. (13), demostró que, en Estados Unidos, la prevalencia de DM concomitante en relación con la existencia de EA aumentó del 19,7% al 31,6% entre 2009 y 2015. Se han comunicado resultados similares en la población española durante un seguimiento de 15 años (17).

2.5. La diabetes y la progresión de la Estenosis Aórtica

En base al estudio de Manduteanu (5), se ha demostrado que la raíz de la válvula aórtica es una zona muy propensa a lesiones y es una de las partes más afectadas a causa de la presencia de diabetes y aterosclerosis combinadas. En particular, el autor pudo observar que, en estos casos, la cara aórtica de la válvula se encuentra expuesta a bajas fuerzas de cizallamiento y a las altas presiones hidrostáticas. En estas zonas, las células endoteliales valvulares (CEV) adquieren un fenotipo sintético y estos cambios se detectan tan pronto como 2 semanas después del inicio de la diabetes experimental.

La diabetes mellitus puede provocar la calcificación de la válvula aórtica, razón por la cual es tan relacionada con la estenosis valvular aórtica. Se da especialmente en personas de la tercera edad, afectando a las válvulas bivalva o trivalva (18). Un estudio realizado por Katz (12), reveló que la diabetes se asocia a un mayor riesgo de calcificación de la válvula

aórtica, al ser detectada por tomografía computarizada. Además, en el mismo estudio, se demostró que la diabetes está asociada a la calcificación de la válvula aórtica estenótica y no estenótica. Así también, se reconocen algunos de los factores que intervienen en la EA, como una mayor expresión de moléculas de adhesión celular, lo que provoca una adhesión intercelular que facilitará el reclutamiento de células inflamatorias, y, a su vez, un mayor depósito de lípidos al interior de la capa arterial, lo que desemboca en una obstrucción y cierre del conducto lo cual afecta el paso del flujo sanguíneo lo que implica que al corazón le cueste funcionar. El paciente puede percibir esta complicación con fatiga, dolor en el pecho, debilidad y dificultad para respirar. Se considera también la remodelación de la matriz extracelular, lo que puede causar alteraciones en la homeostasis de la válvula, y marcadores osteogénicos en ratones diabéticos con hiperlipidemia de la apolipoproteína ApoE, la cual tiene la función de regular y mantener la estructura del metabolismo.

La glucosa elevada puede inducir moléculas osteogénicas y aumentar los depósitos de calcio al incrementar la expresión de citoquinas, moléculas de adhesión celular y metaloproteinasas de matriz en las células endoteliales valvulares y en las células intersticiales. La diabetes también puede causar inflamación y degeneración en las válvulas aórticas, lo que puede conducir a la EA. La estenosis valvular aórtica se asocia a infiltraciones de macrófagos, mastocitos, células T y otras células inmunitarias, lo que pone de relieve el papel de la inflamación local en la EA. En los pacientes diabéticos con EA grave que no han sido sometidos a una sustitución de la válvula aórtica, tienden a poseer niveles más altos de proteína C reactiva en el plasma y en la válvula aórtica (19).

2.6. Relación de la diabetes mellitus con las enfermedades cardiovasculares

Por sí sola, la diabetes se destaca por generar trastornos y eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular agudo. Se conoce que la diabetes mellitus empeora la progresión de la EVA si el paciente diabético lleva varios años con un mal control metabólico y no ha sido debidamente diagnosticado (20). En concordancia con lo anterior descrito, se conoce que la estenosis aórtica y la diabetes mellitus son enfermedades progresivas que, si no se tratan de forma inmediata y adecuada, provocan una morbilidad y mortalidad significativas. El problema principal radica en que, con el paso del tiempo, existirán mayores problemas con respecto al metabolismo, causando

que una mayor parte de la población presente un Índice de Masa Corporal (IMC) superior al adecuado (21).

Teniendo en cuenta lo anterior, es necesario considerar que, en comparación con los participantes sin Diabetes Mellitus, los pacientes con Diabetes Mellitus T1 son, en promedio, más jóvenes y menos propensos a tener sobrepeso y antecedentes familiares de infarto de miocardio, mientras que los pacientes con Diabetes Mellitus T2 tienden a ser de edad avanzada y propensos a tener sobrepeso y antecedentes familiares de infarto de miocardio. Tanto los pacientes con DMT1 como con DMT2 utilizan con más frecuencia aspirina, y tienen más probabilidades de tener antecedentes de hipertensión. La duración media de la DM es de 28,1 años para la DMT1 y de 5,5 años para la DMT2 (22).

En un estudio experimental efectuado por Larsson (23), durante 17 años de seguimiento, se obtuvo que, el número de casos incidentes de enfermedades cardiovasculares fue de 6.242 por infarto de miocardio, 4.268 por insuficiencia cardíaca, 1.242 por estenosis de la válvula aórtica, 9.421 por fibrilación auricular, 1.201 por aneurisma de aorta abdominal, 4.913 por accidente cerebrovascular isquémico y 680 por hemorragia intracerebral. La DMT1 se asoció a un mayor riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, e ictus isquémico, pero en muy baja medida a la estenosis de la válvula aórtica o a la fibrilación auricular.

2.7. Impacto a largo plazo de la diabetes mellitus en pacientes con estenosis aórtica grave

En España, 70.223 pacientes fueron sometidos a una sustitución quirúrgica de válvula aórtica, los resultados de dichas pruebas acumuladas sugieren que la DM causa daños en la válvula aórtica con un mecanismo similar al de la aterosclerosis. Tal como informaron estudios anteriores, la hiperglucemia, el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y la inflamación elevada inducen alteraciones no sólo en las células endoteliales, sino también en toda la válvula. Por lo tanto, la DM puede desempeñar un papel importante en el desarrollo y la progresión de la EA. Además, los datos clínicos de los estudios observacionales revelaron que la DM se asociaba a un mayor riesgo de calcificación de la válvula aórtica. Sin embargo, las opiniones están divididas en cuanto a si la DM acelera la progresión de la EA o no. Aunque la sustitución quirúrgica o intervencionista de la válvula aórtica, ya sea SAVR (Surgical Aortic Valve Replacement) o TAVR (Transcatheter aortic valve replacement), se recomendó para los pacientes con EA grave, todavía hay pacientes que no se someten a una sustitución debido a la edad avanzada, las comorbilidades o los

valores del paciente. Varios estudios han investigado el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, el efecto de la DM sigue sin estar claro. Por lo tanto, se busca aclarar el efecto de la DM en los resultados clínicos de los pacientes con EA grave tratados inicialmente de forma conservadora, comparando aquellos con o sin DM en un gran registro multicéntrico japonés (6).

Se demuestra que la sustitución transcatóter de la válvula aórtica TARV es beneficiosa para los pacientes con EA, también con DM concomitante, y más segura en comparación con la sustitución quirúrgica de la válvula aórtica. Además, se han propuesto nuevos fármacos antidiabéticos, como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2, dirigidos a la inhibición del estrés oxidativo mediado por los AGE, para reducir el riesgo de desarrollo de EA en los pacientes con DM (13).

2.8. Pronóstico de estenosis aórtica en pacientes con diabetes tipo 2

Se ha establecido que la diabetes mellitus tipo 2 (DMT) es un importante factor de riesgo independiente de estenosis aórtica. Los pacientes con DMT2 presentan un mayor grado de calcificación valvular y disfunción ventricular izquierda en comparación con los pacientes sin diabetes. Esto puede deberse a un aumento de la incidencia y la gravedad de la fibrosis miocárdica. En la actualidad, no existe ningún método fiable para determinar el momento óptimo de intervención en un paciente con estenosis aórtica asintomática ni para predecir cuándo se volverá sintomático. La investigación de biomarcadores séricos para predecir la aparición subclínica y seguir la progresión de la estenosis aórtica se ve obstaculizada por la naturaleza multimodal de los procesos patológicos responsables en última instancia de la estenosis aórtica (24).

2.9. Impacto de la Diabetes tipo 2 en pacientes con estenosis aórtica severa

La estenosis aórtica severa se caracteriza por un mayor nivel de gravedad en las obstrucciones de las del conducto valvular, se caracteriza por presentar un área valvular de 1 cm², un área valvular indexada de 0,6 cm²/m², velocidad máxima de 4m/s, y un gradiente medio de 40 mmHg. Para diferenciar la EA severa de la pseudosevera, será necesaria la implementación de una ecocardiografía. La Diabetes Mellitus tipo 2 puede causar específicamente remodelación del ventrículo izquierdo (VI) y anomalías sistólicas y diastólicas (25).

Esta cardiomiopatía diabética se asocia a un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. Además, se asocia también con frecuencia a la sobrecarga de presión del VI, como ocurre en la estenosis aórtica. El efecto de la Diabetes Mellitus T2 en el remodelado del VI inducido por la estenosis aórtica no está claro, pero se define que sus efectos en etapas avanzadas pueden ocasionar fallas cardíacas e inclusive muerte cardiovascular (25).

2.10. La diabetes mellitus como factor de riesgo en la estenosis aórtica

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) entre los pacientes con EA es mayor que en la población general. La DM aumenta significativamente el riesgo de desarrollo de EA. Los datos disponibles sobre la influencia de la hiperglucemia en la calcificación valvular son limitados, mientras que la comprensión de la interacción entre ambos es fundamental para diseñar un enfoque terapéutico eficaz para prevenir o al menos retrasar el desarrollo y la progresión de la EA en los pacientes con DM. El análisis de las válvulas estenóticas aórticas reveló que el aumento de la acumulación de productos finales de glicoxidación avanzada (AGE) se asociaba con un mayor estrés oxidativo valvular, inflamación, expresión de factores de coagulación y marcadores de calcificación. Curiosamente, en los pacientes diabéticos con EA, la inflamación valvular sólo se correlacionaba con los parámetros de control glucémico a largo plazo, es decir, la hemoglobina glicosilada y la fructosamina, pero no con los niveles de glucosa en suero (13).

3. METODOLOGÍA

El desarrollo del estudio parte de una revisión cualitativa de los fundamentos teóricos y antecedentes prácticos respecto a la Diabetes Mellitus y la Estenosis Valvular, esto debido a que el tipo de investigación es bibliográfico documental, es decir que no existe la necesidad de asistir al lugar de los hechos para conocer los resultados investigativos. El propósito es recolectar datos lo suficientemente relevantes para presentar un resultado común de una muestra de estudios previos.

Los datos e información serán obtenidos a partir de la búsqueda en bases de datos cuyos documentos posean rigurosidad científica, entre estos están: artículos indexados, libros, congresos y tesis doctorales. Una vez que se haya logrado definir el parámetro de búsqueda, los documentos serán seleccionados a través de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión con el fin de obtener una muestra relevante y precisa de las cuales sea posible extraer información valiosa. Las principales fuentes serán: Dialnet, Scopus, Latindex, Oaji, Thomson Reuters, Genamics Journal Seek, DOAJ, entre otros.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Al hablar de diabetes y su relación con la estenosis valvular aórtica, es notorio que existe un debate considerable al respecto debido a la cantidad de personas afectadas que van en aumento cada año. De este modo, Natorska (41), en su estudio bibliográfico con respecto a varias fuentes en torno a la estenosis valvular aórtica, explica que el vínculo existente entre ambas enfermedades deriva de la hiperglucemia, la cual debido a la alta producción de glucosa y bajos niveles de insulina provocarán la acumulación de tejidos provocados por glicación avanzada, también conocidos como AGE, lo que afectará a ciertos sectores del organismo, generando obstrucciones que serán responsables de disfunción endotelial y aumento de generación de especies reactivas de oxígeno o ROS, y por tanto, la progresión de la estenosis aórtica. De igual manera Kopytek et al. (42) quien recalca que una diabetes mal controlada puede acarrear resultados fatales en el aumento de los AGE (advanced glycation end products) o productos finales de glicación avanzada, procedentes de la glicación, así como la acumulación valvular de RAGE (Age's Receptor) o receptores de los compuestos de glicosilación avanzada.

Es un hecho que la DMT1 y DMT2 tienen un efecto muy negativo en los órganos cardiovasculares. Según datos compilados por Álvarez et al. (43), la histología de la enfermedad muestra que es un proceso degenerativo pasivo, lo cual es alarmante, tomando en cuenta la implicación del depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y transmisión osteoblástica de las células intersticiales, lo que eleva los niveles de calcio del tejido valvular creando una EA calcificada. La alta mortalidad de estas enfermedades ha llegado a un punto muy visible, como en Japón, en donde alrededor de 3 000 pacientes con estenosis valvular por diabetes fueron estudiados el equipo de investigadores de Song et al. (44). Varios de los pacientes fallecidos presentaban causas de muerte similares, entre las que se encontraban el fallo de la válvula aórtica, insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular y muerte súbita. A pesar de ello no se llegó a asociar el uso de insulina con los resultados negativos.

Además, se ha registrado que la diabetes de tipo 2 también aumenta la inflamación in situ y activa la coagulación en las valvas estenóticas debido a la degeneración pasiva mencionada por Álvarez et al. (43). Por otro lado, Mazur et al. (42) resalta la necesidad del control glucémico en los pacientes diabéticos, debido a que la expresión válvula de la

proteína NF- κ B se asocia, tanto a los niveles séricos de HbA1C y de la fructosamina, así como también afecta al área valvular aórtica y el gradiente transvalvular.

Kopytek et al. (42) registró el aumento de AGE y RAGE en el cuerpo humano en hasta 6,6 veces mayor en los pacientes con altos niveles de glucosa, e incluso un incremento de ROS, lo que puede ocasionar daños oxidativos debido a su naturaleza reactiva. La oxidación causada por las células de ROS, en palabras de Natorska (41), se realiza a través del complejo multiprotéico NADPH (Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato), encargado de la producción de especies reactivas del O₂. Larsoon et al. (45) establecen las complicaciones a futuro que las ROS (reactive oxygen species) o especies reactivas al oxígeno, causan en el cuerpo humano debido a que ponen en riesgo la integridad celular, puesto que dichas especies de igual manera asocian a la DMT1, lo que con el tiempo puede terminar en un infarto al miocardio, insuficiencia cardiaca, y el ictus isquémico, además, determinan una relación con el aneurisma aórtico abdominal y la fibrilación auricular.

Las complicaciones adversas que surgen de la estenosis valvular, causadas por diabetes mellitus, son extensas debido a que afectan a un sector multifuncional en el organismo como lo es el sistema cardiovascular. Un estudio observacional reciente realizado por Yan (8), en donde se utilizó múltiples bases de datos poblacionales vinculadas de atención sanitaria de individuos mayores de 65 años informó de que los factores de riesgo de la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia representaban alrededor del 30% de la incidencia de la EA grave en una población no seleccionada de adultos mayores.

Además de las mencionadas por Larsoon et al. (45), en Estados Unidos los investigadores Ljungberg et al. (46) realizaron un estudio experimental con 6691 pacientes del departamento de Cirugía Cardiorádica, en donde determinaron cierta relación entre la estenosis aórtica con enfermedades como la hipertensión arterial y la presión arterial elevada o diastólica, afirmaron que dichos padecimientos requieren cirugía debido al riesgo de EA en pacientes que no han alcanzado los sesenta años de edad. Además de recomendar un estricto control en la presión arterial para determinar síntomas futuros. Los tratamientos existentes para tratar de detener su avance y hallar una cura definitiva son un eje focal de búsqueda, experimentación e investigación. Natorska (41), afirma que la TAVI (transcatheter aortic valve replacement) o reemplazo de válvula transcatéter se posiciona como uno de los tratamientos más efectivos en la actualidad, sin embargo,

estudios como el de Portillo et al (47), quienes cuestionaron la necesidad de intervención quirúrgica en estos casos, al realizar una investigación en varias fuentes, concluyeron que efectuar una operación precoz puede aumentar el riesgo de mortalidad de 3 a 5 veces. Sin embargo, Mendez et al. (48) , al analizar los datos hospitalarios en España, determinaron que los pacientes sometidos a un procedimiento de sustitución valvular mediante un recambio valvular aórtico percutáneo o una implantación de la válvula aórtica transcatheter tuvieron un mejor pronóstico tras la intervención.

Haciendo un énfasis en las intervenciones que sugiere Mendez et al. (48) y en relación con los riesgos tratados por Portillo et al (47), se analiza el estudio retrospectivo de Saeed et al. (49), en el que se entiende el impacto e importancia de la sustitución de la válvula aórtica en los pacientes con estenosis valvular grave con respecto a su supervivencia, se concluyó que en los pacientes con estenosis valvular agravada, tanto con flujo normal como con flujo gradiente, el sometimiento a una RVA resulta en una mayor esperanza de vida, en comparación a aquellos que solo reciben el tratamiento médico estándar.

Esto último se respalda en el estudio japonés de Song et al. (44), en donde aquellos pacientes tratados de una forma conservadora y sin intervención quirúrgica mostraron mayor riesgo a ser hospitalizados e incluso a la muerte por fallo relacionado con la AV. Sin embargo, teniendo en cuenta los peligros rescatados en la investigación de Portillo et al (47), se piensa en una solución a ello, es así como Giritharan et al. (22) proponen la implementación de una tomografía computarizada o TC, la cual permitirá un examen histológico previo de la válvula aórtica, lo cual combinado con una biopsia de miocardio ventricular que determine previamente la calcificación y la fibrosis presente. Con esa información se podrá crear un perfil que proporcione el momento óptimo para la cirugía del paciente.

En concordancia con ello, Tokarek et al. (50), tras un estudio descriptivo, rescatan también la importancia de la implantación de una válvula aórtica transcatheter, pues concluyeron que los pacientes intervenidos pueden llegar a tener un nivel de vida y tasas de complicación y mortalidad al mismo nivel que una persona que no padece de diabetes mellitus. Del mismo modo, la revisión realizada por Álvarez et al. (43), defienden esta postura, pues afirman que actualmente la sustitución de la válvula aórtica es el único tratamiento realmente eficaz, dado que el avance de la EAD es progresivo y puede derivar en una aterosclerosis. Aun con ello, se rescata la importancia de continuar con el estudio

de casos similares para mejorar el pronóstico y evolución de los pacientes con estenosis valvular.

Si se toma en cuenta el estudio de Portillo et al. (47), se halla también la necesidad de un diagnóstico pronto y certero tanto para la diabetes como para la estenosis valvular, dado que los pacientes que presentan siempre un mayor riesgo son aquellos que fueron diagnosticados erróneamente o cuando la enfermedad ya estaba demasiado avanzada como para tener un tratamiento más efectivo. En estados unidos, Hagendorff y Knebel (51), en su estudio cuantitativo acerca de estenosis aórtica recalcan la necesidad mencionada, la realización de una ecocardiografía en pacientes que padecen de diabetes, ya sea esta reciente o avanzada, es menester para lograr detectar complicaciones cardiacas a tiempo. Si los resultados arrojados por la ETT no brindan una conclusión clara, Hagendorff et al. (51) recomiendan que se proceda con una ecocardiografía transesofágica en 3 dimensiones, una resonancia magnética y/o una TC o tomografía computarizada. De esta manera se pueden identificar parámetros como la VmaxAS, o Velocidad máxima de aumento de la acción potencial.

Los métodos que Hagendorff et al. (51) explica en su estudio son necesarios en la detección temprana de la enfermedad, lo que es crucial al momento de proceder con un tratamiento, varios investigadores han trabajado por encontrar una manera óptima de tratar estas complicaciones de forma innovadora. Mazur et al. (42), por ejemplo, además de resaltar la importancia del control glucémico, propone la combinación con el inhibidor (N-acetil-L-Cisteína), es cual disminuyó la expresión del ROS y suprimió la expresión de NF-kB y la BMP.

Otro ejemplo al hablar de nuevas soluciones es el desarrollo de organoides multicelulares que permitan estudiar los tejidos desde enfoques multiómicos, esto se recalca en el estudio de Blaser (52), en donde se busca definir la patogénesis de la valvulopatía aórtica de tipo calcificado. Resaltan que los organoides valvulares bioimpresos que contienen comunicación interventricular podrían ser integrados en el sistema cardiovascular de la persona afectada gracias a la biotecnología actual, a pesar de ello, se mantiene aún como un procedimiento riesgoso debido al reto que representa la modelación de fuentes circulantes o inflamatorias de la patología.

La necesidad de la aplicación de métodos certeros puede llegar a marcar una diferencia clave en el tratamiento de estas enfermedades, como quedó claro en el estudio de

Hagendorff et al. (51), por lo que, para ello será necesario un adecuado conocimiento de su fisiopatología. En España, la investigación de Surendran et al. (53), se explica a la estenosis valvular desde una firma metabólica relacionada con la diabetes mellitus tipo 2. En el estudio se identificaron ciertos metabolitos y lípidos que se relacionan con la estenosis de la válvula aórtica degenerativa calcificada, los altos niveles de lípidos se presentan como un motivo y agravante de la enfermedad y un peligro evidente a una progresión más rápida, así como la presencia de bloqueos auriculoventriculares, los que normalmente derivan de otras patologías como la obesidad y la diabetes.

Está claro que, para poder tratar la estenosis valvular aórtica ocasionada por diabetes mellitus, existirá una gran cantidad de casos individualizados dependiendo de la complicación específica. Kaltif y Langsted (54), por ejemplo, evalúan específicamente los riesgos en pacientes con obesidad, se determinó que dicha característica se asocia a un mayor riesgo en el padecimiento tanto de diabetes como de estenosis valvular, y afirman que un aumento de $1\text{kg}/\text{m}^2$ en índice de masa corporal de la persona incrementa las complicaciones cardíacas y diabéticas. Esto puede fundamentarse en el estudio de Larsson et al. (55), quienes estudiaron la relación entre la dieta y estilo de vida de las personas en relación con el nivel de incidencia en la estenosis valvular, se encontró que un patrón dietético de tipo DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) tienden a un nivel de salud óptimo que los que se adherían a la dieta MED (mediterránea), siendo estos últimos más propensos a hipertensión, diabetes y otras enfermedades.

Kaltif y Langsted (54), analizan el riesgo de la enfermedad cardíaca a otra enfermedad como lo es la obesidad, sin embargo, pueden existir otros casos complejos que no se relacionan con la presencia de agentes patológicos. En Estados Unidos, Plows et al. (56), en un estudio descriptivo, analizan a la Diabetes Mellitus desde un punto de vista gestacional, es claro que el embarazo es un estado que conlleva gran actividad metabólica, los factores genéticos, epidemiológicos y ambientales tendrán mucho que ver en el desarrollo. Además de las complicaciones evidentes como la administración de glucosa al feto en gestación, y si a ello se ven sumadas las complicaciones de la estenosis valvular y su riesgo cardiovascular, por lo que la madre debería someterse a una valvulotomía percutánea, sin embargo, en el feto, esto puede derivar en problemas con el peso, riesgo a un parto prematuro y retraso en el desarrollo intrauterino.

CONCLUSIONES

Al analizar los distintos factores de riesgo, casusas patológicas, congénitas, hereditarias y causas externas que provocan el origen de la estenosis valvular aórtica en pacientes que presentan complicaciones del tipo diabético, se puede inferir que los estudios actuales están cada vez más conscientes del funcionamiento y fisiopatología de dichas enfermedades. Tras la revisión efectuada se determinó que las afecciones de los altos niveles de glucosa en la sangre no solo provocan complicaciones diabéticas, sino que afectan significativamente a sistema cardiovascular, por lo que la estenosis valvular es solo uno de los tantos riesgos posibles.

El riesgo del padecimiento de complicaciones cardiovasculares debido a la DMT es alto, puesto que, desde un punto de vista médico, los efectos adversos de la diabetes vuelven a este porcentaje de la población en sujetos de alto riesgo, con una alta prevalencia. Por ello, es necesario que cualquier persona diagnosticada con DMT lleve también un control estricto no solo de sus niveles de glucosa e insulina, sino también de su presión arterial y estado salubre de su sistema cardiovascular.

Se determinó que un pronóstico temprano de la diabetes en cualquiera de sus formas puede marcar una diferencia clave en el tratamiento de varias enfermedades derivadas. Pues tal y como se ha descrito en este estudio, una intervención quirúrgica pronta y oportuna a pacientes con problemas cardíacos como la estenosis valvular puede resultar en una recuperación más pronta y el aseguramiento de su supervivencia.

RECOMENDACIONES

Debido a que se ha determinado que un diagnóstico pronto y oportuno es crucial en el tratamiento de la diabetes y la estenosis valvular aórtica, se recomienda mantener un control adecuado de la glucosa en el organismo mantener una dieta saludable que fortalezca al sistema cardiovascular. Además, es necesario crear tratamientos individualizados para personas con complicaciones externas como el embarazo y la obesidad, dado que proceder con un tratamiento más generalizado puede desembocar en problemas de salud mayores a futuro.

Los procedimientos quirúrgicos representan una alternativa factible y recomendable si se efectúa oportunamente, siempre y cuando se hayan realizado estudios previos que determinen factores de riesgo al momento de la intervención. Sin embargo, el

tratamiento en base a medicación adecuada y cambios en el estilo de vida también representan una alternativa si se busca una recuperación y mitigación de los síntomas. Es primordial el dar paso a una mayor investigación en el campo de las enfermedades cardiovasculares relacionadas con la diabetes mellitus, debido a que afectan a una gran cantidad de la población global. Hacer estudios a grupos minoritarios y casos aislados es también importante, ya que ayuda a la creación de tratamientos más individuales y específicos para cada persona, siendo así, más adaptables por ejemplo a personas con obesidad, u otras enfermedades que afecten o intervengan con la aplicación normal de las terapias y medicaciones existentes.

LISTA DE REFERENCIAS

- Mallma Gómez M, Condori Ccallo J, Miranda Noé D. Estenosis aórtica severa e hipercolesterolemia familiar. Archivos Peruanos de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. 2021;2(4).
- Conte M, Petraglia L, Campana P, Gerundo G, Caruso A, Grimaldi MG, et al. The role of inflammation and metabolic risk factors in the pathogenesis of calcific aortic valve stenosis. Vol. 33, Aging Clinical and Experimental Research. 2021.
- Giritharan S, Cagampang F, Torrens C, Salhiyyah K, Duggan S, Ohri S. Aortic stenosis prognostication in patients with type 2 diabetes: Protocol for testing and validation of a biomarker-derived scoring system. JMIR Res Protoc. 2019;8(8).
- Arangalage D, Mathieu T, Nguyen V, Cimadevilla C, Kerneis C, Duval X, et al. Epicardial adipose tissue volume is associated with left ventricular remodelling in calcific aortic valve stenosis. Arch Cardiovasc Dis [Internet]. 2019;112(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31494081/>
- Manduteanu I, Simionescu D, Simionescu A, Simionescu M. Aortic valve disease in diabetes: Molecular mechanisms and novel therapies. J Cell Mol Med. 2021;25(20):9483–95.
- Song X, Saito N, Morimoto T, Taniguchi T, Shiomi H, Ando K, et al. Long-term impact of diabetes mellitus on initially conservatively managed patients with severe aortic stenosis. Circulation Journal. 2021;85(7).
- Portillo J, Camacho J, Umaña J, Cabrales J. Asymptomatic severe aortic stenosis. ¿Is it better to observe than to operate? 2017;24(5):19–21.

- Yan AT, Koh M, Chan KK, Guo H, Alter DA, Austin PC, et al. Association Between Cardiovascular Risk Factors and Aortic Stenosis: The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12).
- Cevallos Sánchez LM, Peralta Cedeño KA, Ortiz Contreras WM, Moyón Gusqui GA. Patogénesis y clínica de la estenosis aórtica. *Journal of America health*. 2020;3(2).
- Henry GE, Tovar CHD, Diaz TD, Martín AV, Gonzalez LG, Pineiro YL. Estenosis aórtica basada en la evidencia. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2018;24(1).
- Notkins AL. Causas de la diabetes. *Investigación y Ciencia (Scientific American)*. 2021;(40).
- katz R, Wong ND, Kronmal R, Takasu J, Shavelle DM, Probstfield JL, et al. Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus as predictors of aortic valve calcification in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2006;113(17).
- Natorska J. Diabetes mellitus as a risk factor for aortic stenosis: From new mechanisms to clinical implications. Vol. 79, *Kardiologia Polska*. 2021.
- Galrinho A. Comment on "Initial surgical versus conservative strategies in patients with asymptomatic severe aortic stenosis." *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*. 2016;35(3).
- Singh A, Greenwood JP, Berry C, Dawson DK, Hogrefe K, Kelly DJ, et al. Comparison of exercise testing and CMR measured myocardial perfusion reserve for predicting outcome in asymptomatic aortic stenosis: The PRognostic Importance of Mlcrovascular Dysfunction in Aortic Stenosis (PRIMID AS) Study. *Eur Heart J*. 2017;38(16).
- Ljungberg J, Johansson B, Engström KG, Albertsson E, Holmer P, Norberg M, et al. Traditional cardiovascular risk factors and their relation to future surgery for valvular heart disease or ascending aortic disease: A case-referent study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
- García E, Pinto AG, Sarnago Cebada F, Pello AM, Paz M, García-Fernández MA, et al. Implantación percutánea de prótesis valvular aórtica: experiencia inicial en España. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61(11).
- Calvo D, Lozano I, Llosa JC, Lee D, Martin M, Avanzas P, et al. Cirugia de recambio valvular por estenosis aortica severa en mayores de 80 años. Experiencia de un c. *Aortic*

- Valve Replacement in Octogenarians With Severe Aortic Stenosis Experience In a Series of Con. 2007;60(7).
- Han K, Shi D, Yang L, Xie M, Zhong R, Wang Z, et al. Diabetes Is Associated With Rapid Progression of Aortic Stenosis: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Front Cardiovasc Med.* 2022;8(February):1–7.
- Roderburg C, Loosen SH, Luedde T, Kostev K, Luedde M. Diabetes mellitus is associated with an increased incidence of aortic valve stenosis. *Diab Vasc Dis Res.* 2021;18(5).
- Banovic M, Athithan L, McCann GP. Aortic stenosis and diabetes mellitus: An ominous combination. Vol. 16, *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2019.
- Giritharan S, Cagampang F, Torrens C, Salhiyyah K, Duggan S, Ohri S. Aortic stenosis prognostication in patients with type 2 diabetes: Protocol for testing and validation of a biomarker-derived scoring system. *JMIR Res Protoc.* 2019;8(8):1–7.
- Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol.* 2018;262.
- Giritharan S, Cagampang F, Torrens C, Salhiyyah K, Duggan S, Ohri S. Aortic stenosis prognostication in patients with type 2 diabetes: Protocol for testing and validation of a biomarker-derived scoring system. *JMIR Res Protoc.* 2019;8(8):1–7.
- Seillier G, Pozzi M, Paillard M, Pierrard R, Chalabreysse L, Nouviant C, et al. Impact of type II diabetes on LV remodeling and function in patient with severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(Supplement_1):2022.
- Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences.* 2018.
- Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Knierim J, Sinning C, Stöbe S, et al. Expert consensus document on the assessment of the severity of aortic valve stenosis by echocardiography to provide diagnostic conclusiveness by standardized verifiable documentation. Vol. 109, *Clinical Research in Cardiology.* 2020.
- Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Obesity as a Causal Risk Factor for Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(2).
- Larsson SC, Wolk A, Bäck M. Dietary patterns, food groups, and incidence of aortic valve stenosis: A prospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2019;283.

- Surendran A, Edel A, Chandran M, Bogaert P, Hassan-Tash P, Kumar Asokan A, et al. Metabolomic Signature of Human Aortic Valve Stenosis. *JACC Basic Transl Sci.* 2020;5(12).
- Condezo verastegui, Cierro Veramendi C salguero. Relación entre nivel de conocimiento y riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en la población adulta de san martín de porres- 2019. *J Chem Inf Model.* 2020;43(1).
- Mendez-Bailon M, Lorenzo-Villalba N, Muñoz-Rivas N, de Miguel-Yanes JM, de Miguel-Diez J, Comín-Colet J, et al. Transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement among hospitalized patients with and without type 2 diabetes mellitus in Spain (2014-2015). *Cardiovasc Diabetol.* 2017;16(1).
- Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W, Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: A propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2019;20(10).
- Kopytek M, Za¸bczyk M, Mazur P, Undas A, Natowska J. Accumulation of advanced glycation end products (AGEs) is associated with the severity of aortic stenosis in patients with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1).
- Tokarek T, Dziewierz A, Wiktorowicz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, et al. Effect of diabetes mellitus on clinical outcomes and quality of life after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic valve stenosis. *Hellenic Journal of Cardiology.* 2018;59(2).
- Ljungberg J, Johansson B, Engström KG, Norberg M, Bergdahl IA, Söderberg S. Arterial hypertension and diastolic blood pressure Arterial hypertension and diastolic blood pressure associate with aortic stenosis associate with aortic stenosis. *Scandinavian Cardiovascular Journal.* 2019;53(2).
- Blaser MC, Kraler S, Luscher TF, Aikawa E. Multi-Omics Approaches to Define Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis. *Circulation Research.* 2021.
- Mourino-Alvarez L, Corbacho-Alonso N, Sastre-Oliva T, Corros-Vicente C, Solis J, Tejerina T, et al. Diabetes mellitus and its implications in aortic stenosis patients. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences.* 2021.

- Kopytek M, Mazur P, Ząbczyk M, Undas A, Natorska J. Diabetes concomitant to aortic stenosis is associated with increased expression of NF- κ B and more pronounced valve calcification. *Diabetologia*. 2021;64(11).
- Arangalage D, Mathieu T, Nguyen V, Cimadevilla C, Kerneis C, Duval X, et al. Epicardial adipose tissue volume is associated with left ventricular remodelling in calcific aortic valve stenosis. *Arch Cardiovasc Dis*. 2019;112(10).
- Natorska J. Diabetes mellitus as a risk factor for aortic stenosis: From new mechanisms to clinical implications [Internet]. Vol. 79, *Kardiologia Polska*. 2021. Available from: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/KP.a2021.0137
- Kopytek M, Mazur P, Ząbczyk M, Undas A, Natorska J. Diabetes concomitant to aortic stenosis is associated with increased expression of NF- κ B and more pronounced valve calcification. *Diabetologia* [Internet]. 2021;64(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8494674/>
- Mourino-Alvarez L, Corbacho-Alonso N, Sastre-Oliva T, Corros-Vicente C, Solis J, Tejerina T, et al. Diabetes mellitus and its implications in aortic stenosis patients [Internet]. Vol. 22, *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8227301/>
- Song X, Saito N, Morimoto T, Taniguchi T, Shiomi H, Ando K, et al. Long-term impact of diabetes mellitus on initially conservatively managed patients with severe aortic stenosis. *Circulation Journal* [Internet]. 2021 [cited 2022 Mar 12];85(7). Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/85/7/85_CJ-20-0681/_html/-char/en
- Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;262. Available from: [https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(18\)33869-5/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(18)33869-5/fulltext)
- Ljungberg J, Johansson B, Engström KG, Norberg M, Bergdahl IA, Söderberg S. Arterial hypertension and diastolic blood pressure Arterial hypertension and diastolic blood pressure associate with aortic stenosis associate with aortic stenosis. *Scandinavian Cardiovascular Journal* [Internet]. 2019;53(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109205/>

- Portillo J, Camacho J, Umaña J, Cabrales J. Asymptomatic severe aortic stenosis. ¿Is it better to observe than to operate? 2017;24(5):19–21. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-pdf-S012056331730178X>
- Mendez-Bailon M, Lorenzo-Villalba N, Muñoz-Rivas N, de Miguel-Yanes JM, de Miguel-Diez J, Comín-Colet J, et al. Transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement among hospitalized patients with and without type 2 diabetes mellitus in Spain (2014-2015). *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2017;16(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5679322/>
- Saeed S, Vamvakidou A, Seifert R, Khattar R, Li W, Senior R. The impact of aortic valve replacement on survival in patients with normal flow low gradient severe aortic stenosis: A propensity-matched comparison. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019;20(10). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31327014/>
- Tokarek T, Dziewierz A, Wiktorowicz A, Bagiński M, Rzeszutko L, Sorysz D, et al. Effect of diabetes mellitus on clinical outcomes and quality of life after transcatheter aortic valve implantation for severe aortic valve stenosis. *Hellenic Journal of Cardiology* [Internet]. 2018;59(2). Available from: https://ruj.uj.edu.pl/xmlui/bitstream/handle/item/141274/tokarek_et-al_effect_of_diabetes_mellitus_on_clinical_outcomes_2018.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Hagendorff A, Knebel F, Helfen A, Knierim J, Sinning C, Stöbe S, et al. Expert consensus document on the assessment of the severity of aortic valve stenosis by echocardiography to provide diagnostic conclusiveness by standardized verifiable documentation [Internet]. Vol. 109, *Clinical Research in Cardiology*. 2020. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-019-01539-2>
- Blaser MC, Kraler S, Luscher TF, Aikawa E. Multi-Omics Approaches to Define Calcific Aortic Valve Disease Pathogenesis [Internet]. *Circulation Research*. 2021. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCRESAHA.120.317979>
- Surendran A, Edel A, Chandran M, Bogaert P, Hassan-Tash P, Kumar Asokan A, et al. Metabolomic Signature of Human Aortic Valve Stenosis. *JACC Basic Transl Sci*

[Internet]. 2020;5(12). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33426374/>

Kaltoft M, Langsted A, Nordestgaard BG. Obesity as a Causal Risk Factor for Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2020;75(2). Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31948645/>

Larsson SC, Wolk A, Bäck M. Dietary patterns, food groups, and incidence of aortic valve stenosis: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;283. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605469/>

Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. 2018.