

# Rassegne

## **È possibile prevenire la progressione della sclerosi e della stenosi valvolare aortica? Necessità di uno studio prospettico randomizzato**

Sabino Scardi, Antonella Cherubini

*Centro Cardiovascolare, Azienda Sanitaria Triestina, Trieste*

*Key words:*

**Aortic sclerosis;  
Aortic stenosis;  
Atherosclerosis; Statins.**

Cardiologists long assumed that aortic valve sclerosis/stenosis is a wear-and-tear, degenerative process; recent studies suggested that lipoproteins can play a key role in the development of both sclerosis/stenosis in the aortic valve. Thus, sclerosis/stenosis cannot be considered as a simple degenerative process, but on the contrary it is complex and involves multiple pathogenetic mechanisms. Experimental, clinical and epidemiological data support the link between aortic valvulopathy and atherosclerosis: both are caused by inflammation, lipid deposition, and accumulation of extracellular bone matrix protein. In non-randomized clinical studies, hydroxy-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors minimized the progression of aortic valvulopathy. The major pharmacological effect, supposed to underlie the inferred (but still unproven) impact of statins on aortic sclerosis/stenosis is plasma cholesterol reduction. Lately, retrospective clinical studies supported this hypothesis and suggested a key role for statins in delaying the progression of aortic valvulopathy. However, the potential favorable effects of statins require confirmation. Prospective trials in Canada and Europe are now ongoing (ASTRONOMER - Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin; SEAS - Simvastatin and the Ezetimibe in Aortic Stenosis) and will address the use of cholesterol-lowering drugs in reducing the progression of aortic valve stenosis and in improving clinical outcomes.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (7): 403-412)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto il 22 marzo 2005; nuova stesura il 17 maggio 2005; accettato il 18 maggio 2005.

*Per la corrispondenza:*

Dr.ssa Antonella Cherubini

*Centro Cardiovascolare  
Azienda Sanitaria  
Triestina  
Via Farneto, 3  
34100 Trieste  
E-mail: perkan@tele2.it*

### **Introduzione**

La stenosi aortica degenerativa e calcifica è la forma più diffusa di valvulopatia aortica in particolare nei soggetti anziani, nei quali è spesso asintomatica e perciò sottostimata<sup>1</sup>; la sua prevalenza è del 2.9% in una popolazione europea di 75-86 anni<sup>2</sup>, mentre in uno studio di coorte condotto negli Stati Uniti, la sclerosi e la stenosi valvolare aortica erano presenti rispettivamente nel 26 e 2% degli adulti > 65 anni, la loro prevalenza progrediva con l'età sino a raggiungere dopo gli 85 anni il 48 e 4%<sup>3</sup>. Usualmente la valvulopatia aortica inizia con la sclerosi valvolare che gradualmente evolve in maniera asintomatica fino alla comparsa di una stenosi<sup>1</sup> che, in circa il 16% dei pazienti, può svilupparsi entro 7 anni<sup>4</sup>. La sclerosi aortica, caratterizzata da aree focali di ispessimento dei lembi valvolari senza ostruzione, non è un reperto accidentale "benigno" perché incrementa il rischio di eventi cardiovascolari del 50%<sup>5</sup>.

La stenosi aortica degenerativa è caratterizzata invece da calcificazione dei lembi

che diventano rigidi e si differenzia dalla valvulopatia reumatica per l'assenza della fusione delle commissure.

Agli inizi del secolo scorso, Monckeberg<sup>6</sup> descrisse la calcificazione valvolare aortica come un processo passivo associato alla febbre reumatica o all'età, e per molti anni l'evoluzione dalla sclerosi alla stenosi valvolare è stata considerata un processo di usura del tessuto valvolare con accumulo di calcio sulla superficie aortica dei lembi in conseguenza dell'età e dello stress emodinamico (teoria del "wear and tear"). Questa teoria oggi è messa in discussione da un'altra che suggerisce la presenza di un processo "attivo" simile a quello descritto per la malattia aterosclerotica<sup>7</sup>, tanto che alcuni autori hanno considerato questa patologia valvolare come una manifestazione dell'aterosclerosi<sup>8</sup>.

In questa rassegna esamineremo a) se la sclerosi aortica sia un marker surrogato dell'aterosclerosi subclinica, b) i fattori di rischio della valvulopatia aortica degenerativa, c) i dati sperimentali, clinici e quelli epidemiologici dell'ipotesi "lipidica", d) il

potenziale ruolo della terapia ipolipemizzante sulla progressione della patologia valvolare.

### L'ipotesi lipidica della valvulopatia aortica

L'ipotesi lipidica della valvulopatia aortica si fonda su alcuni presupposti:

- 1) i pazienti con iperlipidemia familiare omozigote sviluppano una stenosi aortica già nell'infanzia;
- 2) i pazienti con stenosi aortica degenerativa presentano localizzazioni aterosclerotiche anche in altri distretti;
- 3) nelle valvole aortiche si rilevano lesioni istologiche simili a quelle delle placche aterosclerotiche;
- 4) molti pazienti con sclerosi o stenosi aortica hanno spesso più fattori di rischio analoghi a quelli dell'aterosclerosi;
- 5) i livelli plasmatici di colesterolo totale o delle sue frazioni sono spesso elevati nei pazienti con stenosi aortica degenerativa;
- 6) le statine rallentano la progressione della stenosi (all'ecocardiografia e alla tomografia).

**I fattori di rischio.** Una lunga serie di fattori lipidici è stata coinvolta nell'insorgenza e nella progressione della valvulopatia aortica degenerativa come: l'ipercolesterolemia, il colesterolo di lipoproteine a bassa densità (LDL), la lipoproteina(a), l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, il sesso maschile, il fumo, il basso indice di massa corporea, l'età, l'insufficienza renale, l'osteoporosi, il morbo di Paget e, più recentemente, l'omocisteina, la proteina C reattiva e la *Chlamydia pneumoniae* (Tab. I)<sup>3,9-19</sup>.

I risultati degli studi condotti per verificare le analogie tra i fattori di rischio dell'aterosclerosi e quelli della sclerosi e/o stenosi aortica valvolare sono contraddittori e disomogenei: alcuni sono osservazionali<sup>12</sup>, altri caso-controllo<sup>3,9,10,14,15,18-20</sup> o su popolazione<sup>3,13,14</sup>;

pochi sono quelli prospettici<sup>3,11,13,17</sup>. Tuttavia, nella maggior parte, è sempre indicato tra i fattori di rischio, l'aumento della colesterolemia o delle sue frazioni.

Tra gli studi riportati nella tabella I quello più rappresentativo è il Cardiovascular Health Study<sup>3</sup>, che ha analizzato prospetticamente i dati clinici ed ecocardiografici di 5201 soggetti > 65 anni. I dati ecografici dei pazienti con sclerosi (n = 1609) o stenosi aortica (n = 92) sono stati confrontati con quelli di un gruppo di controllo (n = 3500). L'analisi multivariata ha indicato che la malattia valvolare aortica è associata con: l'età avanzata, il sesso maschile, l'abitudine al fumo, l'ipertensione arteriosa, la bassa statura, i livelli elevati di lipoproteina(a) e di colesterolo LDL. Tutti questi fattori conservano la propria significatività anche dopo aggiustamento per la malattia coronarica<sup>3</sup>. Per contro nella coorte di 501 soggetti anziani arruolati nell'Helsinki Ageing Study, all'analisi multivariata, solo l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa e l'indice di massa corporea erano associati alla degenerazione calcifica della valvola aortica<sup>13</sup>. Invece, in uno studio italiano, condotto su 193 pazienti consecutivi con stenosi aortica sintomatica, è stata riscontrata solamente un'elevata percentuale (32%) di ipertensione arteriosa<sup>21</sup>.

In conclusione, anche se non è stato dimostrato un chiaro rapporto causa-effetto fra ipercolesterolemia e valvulopatia aortica, l'associazione dei tradizionali fattori di rischio dell'aterosclerosi con la malattia valvolare aortica fa ritenere l'ipotesi lipidica molto probabile<sup>5</sup>. Il riscontro di una particolare forma di stenosi aortica severa in bambini con ipercolesterolemia familiare omozigote suggerisce che le lipoproteine non sono solo un fattore di rischio per la malattia coronarica ma anche per la valvulopatia aortica<sup>22,23</sup>. Queste perciò sono coinvolte nel processo eziopatogenetico della valvulopatia, anche se, gli studi clinici, emodinamici ed ecocardiografici seriati non indicano alcuna variabile in grado da sola di prevedere l'evoluzione "lenta" o "rapida" della malattia valvolare nel singolo paziente<sup>24</sup>.

**Tabella I.** Rapporto tra fattori di rischio coronarico e sclerosi/stenosi aortica.

Autore	Tipo di studio	N. pazienti	Età (anni)	Fattori di rischio
Stewart et al. <sup>3</sup>	PR CC	5201	73	Lipoproteina(a), colesterolo LDL, sesso maschile, ipertensione
Deutscher et al. <sup>9</sup>	CC	54 vs 359 cnt	0-12	Ipercolesterolemia, diabete
Hoagland et al. <sup>10</sup>	CC	105 vs 439 cnt	66	Ipercolesterolemia
Aronow et al. <sup>11</sup>	PR	292	82	Ipercolesterolemia, ipertensione, diabete, basse HDL
Mohler et al. <sup>12</sup>	RE	69	62	Sesso maschile, bassi trigliceridi
Lindroos et al. <sup>13</sup>	PR	501	> 75	Ipercolesterolemia, ipertensione, basso indice di massa corporea
Boon et al. <sup>14</sup>	CC RE	515 vs 562 cnt	67	Ipercolesterolemia, età, ipertensione
Wilmschurst et al. <sup>15</sup>	CC PR	20 vs 20 cnt	66	Ipercolesterolemia
Chan et al. <sup>16</sup>	CC RE	48 vs 52 cnt	56	Ipercolesterolemia, alto indice di massa corporea
Palta et al. <sup>17</sup>	RE	170	71	Fumo, glicemia
Agmon et al. <sup>18</sup>	CC PR	140	71	Età, sesso maschile, ipertensione, omocisteina
Chui et al. <sup>19</sup>	CC	43 vs 40	66	Ipercolesterolemia

CC = caso-controllo; cnt = controlli; HDL = lipoproteine ad alta densità; LDL = lipoproteine a bassa densità; PR = prospettico; RE = retrospettivo.

**Fattori clinici associati alla sclerosi aortica.** L'analogia tra la malattia calcifica della valvola aortica e l'aterosclerosi ha fatto ipotizzare che fattori clinici comuni siano implicati nella loro patogenesi. Infatti, sono state segnalate alterazioni molto simili quali l'infiltrazione lipidica, la lesione dell'endotelio, l'infiammazione, la calcificazione distrofica, l'ossificazione e la deposizione piastrinica<sup>25-32</sup> (Tab. II). Anche una serie di studi clinici recenti ha confermato come le lesioni presenti nella sclerosi e nella stenosi aortica siano simili a quelle riscontrate nell'aterosclerosi<sup>8,16,26-36</sup> (Tab. III).

Tuttavia tra i due processi vi sono anche delle diversità. Ad esempio, in meno della metà dei pazienti adulti operati di sostituzione valvolare aortica si riscontra una malattia coronarica, e solo una piccola percentuale presenta una coronaropatia significativa che necessiti di un concomitante intervento di bypass aorto-coronarico; per di più molti pazienti anziani sviluppano una malattia coronarica importante senza un'associata stenosi aortica significativa<sup>29</sup>.

Questa apparente discordanza fa ipotizzare che i fattori di rischio per l'aterosclerosi probabilmente innescano il processo di sclerosi valvolare che, com'è noto, è un potenziale precursore della stenosi<sup>1,5</sup>. Successivamente per lo sviluppo della stenosi agiscono altri fattori quali l'infiammazione e una coesistente predisposizione genetica (osteopontina, allele B del gene che codifica la vitamina D) come è dimostrato in un recente studio di confronto tra 100 pazienti sottoposti a cateterismo per stenosi aortica severa e 100 controlli, simili per età, sesso e prevalenza di malattia coronarica. L'al-

lele B del recettore della vitamina D si è riscontrato più frequentemente nei pazienti con stenosi aortica e questo li rende probabilmente più predisposti alla distrofia valvolare<sup>33</sup>.

Anche la presenza di elevati livelli di proteina C reattiva nei pazienti con valvulopatia aortica<sup>34</sup> fa ritenere che, in presenza di LDL e di lesioni aterosclerotiche nelle valvole aortiche calcifiche, si inneschi un processo infiammatorio. L'ipotesi aterosclerotica della valvulopatia aortica è supportata però sia dai risultati di vari studi sperimentali, istologici ed istochimici e sia da dati clinici ed epidemiologici.

**Studi epidemiologici.** Alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato che la sclerosi e la stenosi aortica sono associate ad eventi cardiovascolari ischemici o a malattia aterosclerotica in altri distretti.

Il Cardiovascular Health Study<sup>3</sup>, nel quale sono stati seguiti per 5 anni 5201 soggetti di età > 65 anni, ha mostrato che la sclerosi aortica incrementa il rischio di eventi cardiovascolari del 50% e quello di morte per tutte le cause del 21.9% e di morte cardiovascolare del 10.1%; il rischio rimane alto (rischio relativo 1.52) anche dopo aggiustamento per le variabili cliniche (età, livello di lipidi, fumo) associate alla sclerosi; anche la probabilità di sviluppare un infarto miocardico è elevata (rischio relativo 1.52, intervallo di confidenza 95% 1.12-2.01).

Nello studio della contea di Olmsted, 381 soggetti sono stati studiati con ecocardiografia transtoracica e transesofagea: l'aterosclerosi aortica (in particolare la sclerosi senotubulare e dell'aorta ascendente) si associa, nella popolazione generale, ad anomalie della valvola aortica indipendentemente dall'età, dal sesso e dagli altri fattori di rischio<sup>18</sup>.

Infine, anche in uno studio europeo su 105 pazienti con stenosi aortica calcifica severa è stato dimostrato un importante legame tra la gravità della valvulopatia e la malattia aterosclerotica<sup>35</sup>.

**Studi clinici.** Numerose ricerche cliniche hanno evidenziato uno stretto rapporto tra fattori di rischio coronarico e sclerosi e/o stenosi aortica (Tab. I). Infatti, studi retrospettivi<sup>11,18-20</sup> hanno documentato un'aumentata velocità di progressione con maggior compromissione emodinamica in presenza di fumo, obesità, disfunzione renale, ipercalcemia ed ipercolesterolemia; in particolare una colesterolemia > 200 mg/dl favorisce una progressione doppia rispetto ai soggetti con colesterolemia normale, pur non risultando un fattore predittivo indipendente. Due autori<sup>19,20</sup> hanno rilevato che le lipoproteine svolgono un ruolo chiave non solo nello sviluppo ma anche nella progressione della stenosi aortica e che il rapporto della colesterolemia con l'evoluzione della malattia è più importante di quello dell'età, del fumo, del diabete, dell'ipertensione arteriosa e del sesso maschile. Pohle et al.<sup>36</sup> hanno studiato l'influenza delle LDL e degli altri fattori di rischio coronarico sull'e-

**Tabella II.** Analogie patogenetiche tra calcificazione valvolare aortica e malattia coronarica.

Accumulo di matrice extracellulare
Rilascio di citochine e fattori di crescita
Macrofagi ricchi di lipidi
Infiltrazione di macrofagi e di linfociti T
Deposito di calcio eterotopico
Distruzione della membrana basale sottoendoteliale
Deposito di lipoproteine plasmatiche [LDL e Lp(a)]

LDL = lipoproteine a bassa densità; Lp(a) = lipoproteina(a).

**Tabella III.** Confronto tra lesioni della stenosi aortica e lesioni aterosclerotiche.

	Stenosi aortica	Aterosclerosi
Modificazioni infiammatorie	+	++
Cellule calcifiche e mediatori	+	+
Lipoproteine	+	+
Lipidi ossidati	+	+
Calcificazione	++	+
Cellule fibrose muscolari lisce	-	+
Ossificazione eterotopica	+/-	+

+ = presente; ++ = presenza intensa; - = assente. Da Chan et al.<sup>16</sup>, modificata.

stensione delle calcificazioni coronariche e sulla progressione della calcificazione valvolare aortica in 104 pazienti mediante l'uso di uno score volumetrico della tomografia a fascio di elettroni, trovando un'importante influenza del livello di colesterolo LDL (> 130 mg/dl) sulla velocità di progressione della calcificazione valvolare e della coronaropatia.

In particolare, Chan et al.<sup>16</sup>, confrontando pazienti giovani, asintomatici, seguiti ambulatoriamente con valvola aortica bicuspidale e stenosi aortica con quelli con valvola aortica bicuspidale ma senza stenosi, hanno trovato che il colesterolo totale era un fattore di rischio significativo (odds ratio 2.65,  $p = 0.04$ ) per lo sviluppo della valvulopatia insieme all'ipertensione arteriosa (odds ratio 1.77,  $p = 0.01$ ). Anche una recente ricerca su 42 pazienti sottoposti a sostituzione valvolare per stenosi aortica severa, ha confermato una più rapida evoluzione della valvulopatia in rapporto al livello di colesterolo LDL, fumo e prevalenza di malattia coronarica<sup>37</sup>.

Tuttavia, gli studi clinici sulla progressione "lenta" o "rapida" della stenosi aortica in dipendenza del livello di colesterolo non sono però univoci, perché altre ricerche non hanno riscontrato alcuna correlazione<sup>10,12</sup>. A questo proposito, in uno studio su di una popolazione asintomatica e regolarmente seguita con un follow-up (Rochester Epidemiology Project), la progressione annuale lenta o rapida della valvulopatia (riduzione dell'area valvolare di circa 0.1 cm<sup>2</sup>) non è risultata correlata con il livello di colesterolemia totale o LDL<sup>38</sup>.

Tali discrepanze sono probabilmente dovute a più fattori: diversa selezione dei pazienti (differente età, diverso grado di severità della stenosi), diversa metodologia delle ricerche (studio trasversale o longitudinale), variabilità individuale della progressione della malattia.

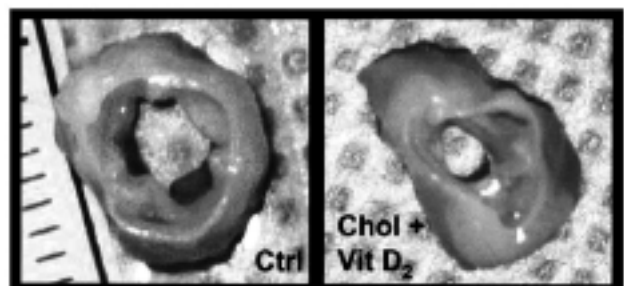
**Studi sperimentali e genetici.** Per determinare gli effetti dell'ipercolesterolemia sulla morfologia e sulla funzione della valvola aortica sono stati studiati modelli di aterosclerosi nel ratto e nel coniglio<sup>27,28,30,32,33,39-46</sup>. Ratti sottoposti a dieta aterogena per 15 mesi sviluppano placche lipidiche sul versante aortico delle cuspidi<sup>39</sup>. Similmente, nei conigli alimentati con una dieta ricca di colesterolo, sono state indotte sperimentalmente lesioni valvolari aortiche tipiche dell'aterosclerosi e si è osservata un'accresciuta espressione di geni dell'enzima della fosfatasi alcalina, dell'osteopontina e del Cbfa-1 favorenti la trasformazione dei fibroblasti della valvola aortica in osteoblasti<sup>40</sup> e un aumento dell'apoptosi<sup>41</sup>. Questi stessi autori hanno riscontrato anche in valvole umane escisse chirurgicamente una più frequente espressione dei geni dell'osteopontina, osteocalcina, Cbfa-1 ed esialoproteina ossea<sup>42</sup>. Tuttavia, se nella stenosi aortica valvolare di conigli resi ipercolesterolemici è stato dimostrato un potenziale collegamento tra aterosclerosi e sviluppo della valvulopatia, questi stessi animali non manifestano anomalie signifi-

cative della funzione valvolare. Invece, l'aggiunta di un supplemento di vitamina D nella dieta provoca una riduzione dell'area valvolare e un incremento del gradiente (Fig. 1)<sup>45</sup>. Ciò suggerisce un importante ruolo del metabolismo del calcio nello sviluppo della malattia<sup>43</sup>. Infine, la presenza di elevati livelli circolanti di proteina C reattiva, E-selectina e fattori di necrosi tumorale dimostra il coinvolgimento di un processo infiammatorio sistemico<sup>35</sup>.

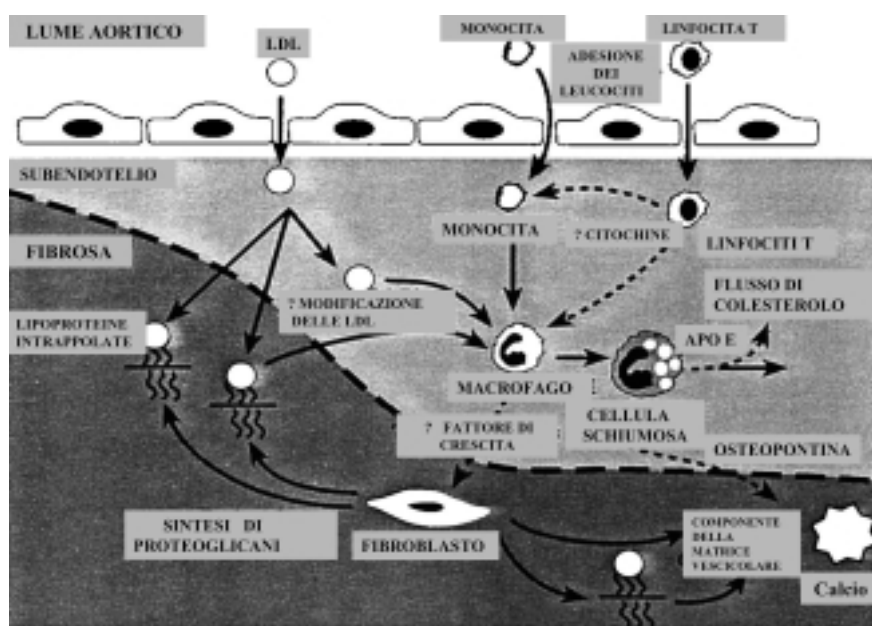
**Reperti istologici ed istochimici.** Gli esami istologici, istochimici e biomolecolari hanno dimostrato, in presenza di dislipidemia e di altri fattori di rischio, modificazioni biologiche sul versante aortico dei lembi valvolari e sulla porzione non coaptante delle cuspidi, con la formazione di una lesione focale caratterizzata da ispessimento del subendocardio e della lamina fibrosa<sup>28</sup>. La lesione iniziale è caratterizzata da infiltrazione di lipidi<sup>28</sup> che vengono poi ossidati come nell'aterosclerosi<sup>30</sup> e, come nell'aterosclerosi, sono presenti lipoproteine, infiltrazione di macrofagi, linfociti T e produzione locale di proteine<sup>29</sup>. Tutto ciò comporta una rapida perdita di tessuto valvolare endoteliale che è sostituito da materiale fibrotico. Segue poi il processo di calcificazione che provoca la stenosi valvolare che peggiora rapidamente in condizioni di alta portata.

Nella lesione iniziale (Fig. 2) sono presenti componenti lipidiche ed infiammatorie. Le prime sono rappresentate da LDL, apolipoproteine, LDL ossidate e lipoproteina(a)<sup>30</sup>, mentre la componente infiammatoria vede coinvolti la matrice extracellulare attivata, alcune cellule schiumose, un piccolo numero di linfociti T, citochine, fattori di crescita, microscopiche calcificazioni e macrofagi che producono osteopontina, una proteina che modula la calcificazione tissutale<sup>44,45</sup>. La lesione si estende all'adiacente lamina fibrosa dei lembi valvolari con distruzione dell'architettura normale delle fibre collagene<sup>46</sup>. Le microscopiche calcificazioni si accrescono progressivamente per produzione attiva di osteopontina<sup>44</sup>.

Simili sia nella lesione valvolare aortica e sia nell'aterosclerosi sono anche la produzione di proteine, la sottoregolazione della matrice metalloproteinasi, le



**Figura 1.** Valvole aortiche di conigli alimentati con dieta normale (a sinistra) o con dieta ricca di colesterolo e vitamina D<sub>2</sub> (a destra). Macroscopicamente si nota la riduzione dell'area valvolare aortica (a destra). Da Drolet et al.<sup>45</sup>, modificata.



**Figura 2.** Meccanismi patogenetici nella valvulopatia aortica. Le lipoproteine sono coinvolte in molti percorsi dalla fibrosi alla calcificazione. Apo = apolipoproteina; LDL = lipoproteine a bassa densità. Da O'Brien et al.<sup>25</sup>, modificata.

modificazioni fenotipiche dei fibroblasti valvolari e la presenza di enzimi di conversione dell'angiotensina (ACE)<sup>26,40</sup>. Nei noduli valvolari è stata individuata però una matrice mineralizzante che suggerisce un ruolo diretto del colesterolo nel processo di calcificazione<sup>26</sup>.

Più avanti nell'evoluzione del processo degenerativo predomina la calcificazione con aree di cartilagine e formazione di franche lamelle ossee<sup>27</sup>. Questi processi incrementano la rigidità dei lembi valvolari con conseguente progressiva ostruzione emodinamica.

**Meccanismi della calcificazione.** Il processo di calcificazione valvolare aortico è simile a quello della formazione di tessuto osseo: infatti, all'interno delle lesioni valvolari sono state trovate oltre a discrete quantità di LDL ossidate e una scarsa espressione di metalloproteinasi, anche osteopontina, osteocalcina e osteonectina (proteine implicate nel processo di mineralizzazione del tessuto osseo)<sup>27</sup>. Il grado e la localizzazione delle calcificazioni corrispondono all'espressione di mRNA dell'osteopontina<sup>28</sup>. Anche le valvole escisse chirurgicamente contengono, in oltre il 13% dei casi, tessuto osseo maturo lamellare o endocondriale, microfratture e neoangiogenesi<sup>27</sup>. Nondimeno, l'assenza di cellule muscolari lisce differenzia le lesioni valvolari aortiche da quelle della classica placca aterosclerotica<sup>28</sup> e ciò deve far ipotizzare il coinvolgimento di altri elementi nel processo di calcificazione valvolare: cellule mesenchimali, fattori genetici<sup>32</sup>, vitamina D<sup>33</sup>, ACE-inibizione<sup>25,37</sup>, osteopontina, Cbf-1 e fosfatasi alcalina<sup>36</sup>.

Da sottolineare infine le differenze nella distribuzione dei depositi calcifici sulle valvole bicuspidi e tricuspidi: nelle prime la calcificazione tende ad essere nodulare e si localizza nel rafe e alla base delle tasche

valvolari, invece nelle valvole tricuspidi le calcificazioni (rare prima dei 50 anni) sono diffuse e localizzate nelle tasche valvolari e alla base delle commissure<sup>46</sup>.

In conclusione, sembra che la valvulopatia aortica sia un processo infiammatorio innescato e promosso da fattori di rischio per l'aterosclerosi. Importanti differenze (probabilmente legate al ruolo dell'endotelio) esistono tra la sclerosi coronarica e quella della valvulopatia aortica: quest'ultima contiene un minor numero di cellule muscolari lisce, tuttavia infila i lembi che diventano rigidi e ciò limita il flusso sanguigno<sup>47</sup>.

### Effetti delle statine

In base alle attuali conoscenze sulla patogenesi della sclerosi e della stenosi aortica valvolare è possibile ipotizzare che un intervento con farmaci ipolipemizzanti possa avere un ruolo favorevole sul loro decorso. Le prime esperienze sugli effetti della terapia ipocolesterolemizzante risalgono al 1986 quando Keller et al.<sup>48</sup> dimostrarono un miglioramento significativo della progressione della stenosi aortica dopo 4 anni di trattamento con plasmaferesi.

Studi sperimentali hanno suggerito anche un ruolo dell'idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) riduttasi nel rallentare la progressione della valvulopatia aortica. Rajamannan et al.<sup>41</sup> sono stati i primi a studiare gli effetti delle statine su valvole aortiche di conigli ipercolesterolemizzati e successivamente trattati con placebo o atorvastatina. L'esame istologico ha dimostrato che il colesterolo sulla valvola aortica provoca la formazione di cellule schiumose, la proliferazione di cellule miofibroblastiche e di proteine di natura ossea.

Le statine, riducendo l'ipercolesterolemia, inibiscono la calcificazione ed i marker genetici osteoblastici compresi osteopontina, Cbfa-1 e gli enzimi della fosfatasi alcalina e la proteina C reattiva.

Diversi studi clinici, per lo più retrospettivi, hanno confermato che le statine provocano una minore progressione emodinamica della valvulopatia anche nell'uomo (Tab. IV)<sup>36,38,49-53</sup>.

Novaro et al.<sup>49</sup> della Cleveland Clinic, in uno studio retrospettivo su pazienti con stenosi valvolare aortica calcifica lieve o moderata, hanno confrontato 57 pazienti trattati con statine vs 117 pazienti non trattati. Nel gruppo trattato è stata dimostrata, dopo 21 mesi di follow-up, la significativa riduzione annuale della progressione della valvulopatia studiata con ecocardiografia (gradiente transtoracico  $0.06 \pm 0.16$  cm<sup>2</sup> nei trattati vs  $0.11 \pm 0.18$  cm<sup>2</sup> nei controlli,  $p = 0.03$ ). L'uso di statine è risultato un fattore di rischio predittivo indipendente dell'entità della progressione, tuttavia il grado di correlazione tra riduzione del colesterolo LDL e modificazione dell'area aortica non era significativo.

Uno studio retrospettivo ecocardiografico su 131 pazienti anziani ed ipercolesterolemici con stenosi aortica moderata (62 trattati con statine) seguiti per 2.8 anni, suggerisce un'associazione positiva tra l'uso di statine e la riduzione della progressione della valvulopatia aortica. Il gradiente massimo valvolare annuo misurato con il Doppler è risultato più elevato ( $6.3$  vs  $3.4$  mmHg,  $p < 0.0001$ ) nei 69 pazienti non trattati, ma il beneficio era indipendente dal livello di colesterolo LDL raggiunto<sup>50</sup>.

In un'altra ricerca retrospettiva su 104 pazienti, valutati con tomografia a fascio di elettroni con un follow-up di 10-36 mesi, Pohle et al.<sup>36</sup> hanno dimostrato che il grado di accumulo di calcio sulle valvole aortiche nei pazienti asintomatici incrementa annualmente del 24.5% ed è correlato con la colesterolemia ma non con altri fattori di rischio (ipertensione, diabete, fumo, età). Però nei pazienti con LDL  $\leq 130$  mg/dl la progressione annuale della calcificazione è risultata del  $9.1 \pm 22\%$  mentre in quelli con valori  $> 130$  mg/dl è stata del  $43.2 \pm 44\%$  ( $p \leq 0.001$ ). Analogo comportamento si osserva anche per le calcificazioni coronariche. L'uso delle statine non influenza la regressione della calcificazione, tuttavia se la statina riduce le LDL sotto i 130 mg/dl, si rileva un'importante riduzione della progressione annuale della calcificazione (10.1% nei soggetti con LDL  $> 130$  mg/dl vs 51.1% in quelli con LDL  $\leq 130$  mg/dl,  $p = 0.002$ ).

Questi risultati sono stati confermati da Shavelle et al.<sup>51</sup> che hanno studiato retrospettivamente la progressione *in vivo* delle calcificazioni valvolari aortiche usando la tomografia a fascio di elettroni in pazienti trattati con statine. Dopo un follow-up di 2.5 anni sono state riscontrate una minore possibilità mediana (62%,  $p = 0.006$ ) di accumulo di calcio e una minore possibilità mediana (44-49%) della progressione della valvulopatia aortica nei pazienti trattati ( $11.1$  vs  $32\%$ /anno,  $p < 0.006$ ).

Bellamy et al.<sup>38</sup> della Mayo Clinic, con una ricerca prospettica non randomizzata, hanno confrontato 38 pazienti (età media  $> 76$  anni) con stenosi aortica arruolati nel Rochester Epidemiology Project trattati con statine (diverse formulazioni e differenti dosaggi) con 118 controlli, per valutare il rischio di progressione della valvulopatia aortica dopo un follow-up di 3.7 anni. La progressione, studiata con ecocardiografia, nei non trattati era indipendente dal livello di colesterolo totale e delle sue frazioni, mentre era nettamente inferiore nei soggetti trattati con statine ( $-0.04 \pm 0.15$  vs  $0.09 \pm 0.17$  cm<sup>2</sup>/anno,  $p = 0.04$ ) anche dopo aggiustamento per età, sesso, valore di colesterolo e superficie valvolare iniziale.

Questi favorevoli risultati sono stati confermati recentemente da Rosenhek et al.<sup>52</sup> con uno studio prospettico su 211 pazienti con stenosi aortica di vario grado. È stata osservata una minore progressione della valvulopatia nei pazienti trattati con statine (di diverso tipo), con una riduzione annuale di circa il 50% ( $0.10$  vs  $0.39$ ,  $p = 0.0001$ ), e con efficacia non solo nella stenosi aortica di grado lieve e medio ma anche in quella severa. Viceversa gli ACE-inibitori non mostrano alcun effetto sulla progressione quando vengono somministrati in associazione alle statine ( $p = 0.81$ ).

Il meccanismo con cui le statine agiscono sulla stabilizzazione della sclerosi e/o stenosi aortica non è ancora chiarito; infatti solo in due studi<sup>49,50</sup> si è dimostrata una contemporanea riduzione dei livelli di LDL. Tuttavia, come hanno indicato Pohle et al.<sup>36</sup>, è necessario ridurre il valore di LDL al di sotto di 130 mg/dl per ottenere una riduzione significativa dell'evoluzione. Molto recentemente, una metanalisi sugli effetti delle statine sulla struttura e sulla funzione vascolare ha dimostrato che questi farmaci rallentano la progressione e possono "invertire" il processo di aterosclerosi, ma questi effetti sono nettamente inferiori alla riduzione degli eventi cardiovascolari<sup>54</sup>.

Tuttavia, non è possibile escludere che l'azione favorevole delle statine nella valvulopatia aortica sia indipendente da quella ipolipemizzante e sia legata invece ai loro effetti pleiotropici, quali l'attività antinfiammatoria con riduzione della proteina C reattiva, la ridotta espressione delle molecole di superficie delle cellule leucocitarie e il ritardo della calcificazione extraossea<sup>28,38,55-57</sup>. Anche questi effetti possono stabilizzare la lesione valvolare, contrastare il processo fibrotico e ritardare la calcificazione e l'ossificazione nelle fasi più avanzate della malattia<sup>37,52</sup>. Infatti, in uno studio condotto su 109 pazienti con stenosi aortica e 45 con cardiopatia ischemica stabile è stato dimostrato, nei pazienti trattati con statine, la riduzione del livello sierico delle molecole di adesione cellulare vascolare, espressione di un favorevole effetto antinfiammatorio<sup>56</sup>.

L'attività ipolipemizzante probabilmente può risultare più utile soprattutto nella fase iniziale della sclerosi perché limita il processo infiammatorio dell'endotelio che ricopre i lembi valvolari, riducendo il danno

**Tabella IV.** Studi non randomizzati e retrospettivi sull'uso delle statine nella prevenzione della progressione della valvulopatia aortica.

Autore	N. pazienti	Età (anni)	Follow-up (anni)	Gruppi di studio	Parametri	Valutazione
Pohle et al. <sup>36</sup>	104	65	1.25	LDL ≤ 130 mg/dl LDL > 130 mg/dl	Riduzione calcificazione/anno 9.1 ± 22% 43.2 ± 44% (p ≤ 0.001)	TAC
Aronow et al. <sup>50</sup>	131	82	2.8	LDL ≥ 125 mg/dl, no statine LDL ≥ 125 mg/dl, con statine LDL < 125 mg/dl, non statine	Riduzione progressione stenosi 6.3 ± 1.4 3.4 ± 1.0 3.1 ± 1.1 (-0.370, p < 0.0001)	Eco
Novaro et al. <sup>49</sup>	174	68	1.9	Terapia con statine (33%) No terapia con statine	Riduzione area valvolare (cm <sup>2</sup> /anno) 0.06 ± 0.16 0.11 ± 0.18 (45%, p = 0.03)	Eco
Shavelle et al. <sup>51</sup>	65	67	2.5	Terapia con statine (43%) No terapia con statine	Riduzione calcificazione valvolare/anno 11.1% 32% (p < 0.006)	TAC
Bellamy et al. <sup>38</sup>	156	77	3.7	Terapia con statine (24%) No terapia con statine	Riduzione area valvolare (cm <sup>2</sup> /anno) 0.04 ± 0.15 0.09 ± 0.17 (p = 0.04)	Eco
Rosenhek et al. <sup>52</sup>	211	70	2	Terapia con statine No terapia con statine	Riduzione velocità aortica (m/s/anno) 0.10 ± 0.41 0.39 ± 0.42 (p = 0.001)	Eco
Antonini-Canterin et al. <sup>53</sup>	121	67	4.5	Terapia con ACE-inibitori No terapia con ACE-inibitori  Terapia con statine No terapia con statine	0.29 ± 0.44 0.35 ± 0.44 (p = 0.29)  Riduzione velocità aortica (cm <sup>2</sup> /anno) 0.13 ± 0.24 0.14 ± 0.19 (p = 0.72)	Eco

ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; Eco = ecocardiografia; LDL = lipoproteine a bassa densità; TAC = tomografia assiale computerizzata.

endoteliale, la fibrosi e la calcificazione e quindi rallentando il processo che porta alla stenosi<sup>57</sup>. Tuttavia è stato osservato in laboratorio anche un effetto "paradosso" delle statine. Sperimentalmente, su cellule di maiale coltivate, è stato rilevato che le statine sia idrosolubili (simvastatina) sia liposolubili (pravastatina) inibiscono la calcificazione nei fibromioblasti con un meccanismo almeno in parte indipendente dall'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi, ma paradossalmente stimolano anche la calcificazione *in vitro* a livello di osteoblasti simili a quelli che si trovano nelle valvole cardiache ossificate. Poiché circa il 15% dei pazienti nello stadio avanzato della malattia valvolare ha tessuto osseo nella valvola aortica, questa azione facilitante l'ossificazione del tessuto valvolare può favorire paradossalmente l'ulteriore progressione della valvulopatia calcifica<sup>58</sup>.

In conclusione, nei pazienti con stenosi aortica trattati con statine, si osserva una più lenta evoluzione della valvulopatia, con un ridotto incremento del gradiente medio di pressione e un piccolo decremento dell'area valvolare. Una più lenta progressione della valvulopatia può influenzare favorevolmente il ritardo nella comparsa dei sintomi e migliorare la qualità di vita di molti pazienti anziani con stenosi aortica anche severa.

In una recentissima corrispondenza apparsa sul numero di febbraio del *Journal of the American College of Cardiology*, Makkena et al.<sup>59</sup> della Northwest University di Chicago hanno riferito che l'atorvastatina riduce la proliferazione cellulare e l'espressione della matrice ossea anche nelle valvole mitraliche di conigli resi ipercolesterolemici. Pertanto questi autori suggeriscono l'uso delle statine anche nelle fasi iniziali della calcificazione mitralica.

Dopo l'invio della nostra rassegna è stato pubblicato sull'*Italian Heart Journal* uno studio retrospettivo di Antonini-Canterin et al.<sup>53</sup> sugli effetti di diversi tipi di statine (compresa la cerivastatina - attualmente ritirata dal commercio) nei pazienti con stenosi e sclerosi aortica. Gli autori hanno osservato, rispetto ai controlli, una riduzione significativa del picco di velocità di flusso solo nei soggetti con sclerosi aortica valvolare ( $p = 0.007$ ) ma nessuna differenza significativa ( $p = 0.72$ ) nei pazienti con stenosi aortica valvolare. Ciò suggerisce, secondo gli autori, che la lesione valvolare sia modulabile solo nelle fasi più precoci della valvulopatia.

## Conclusioni

La sclerosi e la stenosi aortica degenerativa stanno diventando un problema di salute pubblica per l'aumentata aspettativa di vita nella popolazione italiana. Pertanto la prevenzione della progressione della valvulopatia aortica è un problema emergente.

La sclerosi valvolare rappresenta la fase iniziale della malattia e attualmente una sua diagnosi precoce è resa più facile dall'ecocardiografia. La sclerosi si so-

spetta clinicamente con il reperto di un soffio sistolico da eiezione nell'area aortica con secondo tono normale ed è confermata dall'ecocardiografia. Con questa indagine si classificano tre gradi di gravità:

- grado I: aumento dell'ecogenicità,
- grado II: ispessimento o depositi calcifici valvolari  $\geq 3$  mm,
- grado III: reperti simili al grado II con una lieve alterazione dei lembi valvolari e gradiente  $< 16$  mm in prossimità del piano valvolare<sup>60</sup>.

La formazione e l'evoluzione della valvulopatia aortica sono un processo complesso, la malattia è probabilmente multifattoriale e nella sua genesi possono essere implicati molti fattori di rischio per l'aterosclerosi. Nonostante il contemporaneo coinvolgimento di un processo infiammatorio locale (che si lega con lo sviluppo della lesione emodinamica valvolare) e di alcuni marker genetici, la dislipidemia sembra essere un fattore importante per l'insorgenza e la progressione della malattia. Ulteriori studi sono però necessari per identificare altri marker genetici più specifici.

Poiché alcune ricerche hanno dimostrato che le statine, probabilmente mediante l'azione pleiotropica, hanno un effetto favorevole nel ritardare la progressione della valvulopatia, si rendono indispensabili ricerche cliniche randomizzate e prospettiche di confronto tra questi farmaci e il placebo. A tal riguardo, sono in corso due trial multicentrici: Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) in Canada e il Simvastatin and the Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) in Europa<sup>61</sup>. I risultati di questi studi potranno chiarire il ruolo delle statine nella terapia medica della sclerosi e della stenosi aortica valvolare degenerativa e calcifica.

## Riassunto

Studi epidemiologici, clinici e istologici-istochimici-biomolecolari hanno dimostrato come la sclerosi e la stenosi valvolare aortica degenerativa-calcifica abbiano una patogenesi simile a quella arteriosclerotica. I fattori di rischio per l'arteriosclerosi probabilmente innescano il processo di sclerosi, su una predisposizione genetica, mentre successivamente subentrano i fattori dell'infiammazione. Alcune ricerche retrospettive e non randomizzate hanno dimostrato una riduzione o una ridotta progressione della sclerosi e della stenosi valvolare aortica con l'uso delle statine. Infatti, al di là dell'effetto ipolipemizzante, questi farmaci posseggono attività pleiotropiche quali l'azione antinfiammatoria e la riduzione dell'espressione di alcuni geni che regolano il processo di calcificazione. Sono in corso due ampi studi prospettici, multicentrici e randomizzati con placebo vs statine (ASTRONOMER - Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin; SEAS - Simvastatin and the Ezetimibe in Aortic Stenosis) per verificare se la sclerosi e la stenosi valvo-

lare aortica siano suscettibili di prevenzione. I risultati di questi studi dovranno chiarire il ruolo delle statine nella terapia medica della valvulopatia aortica.

*Parole chiave:* Aterosclerosi; Sclerosi aortica; Statine; Stenosi aortica.

## Ringraziamenti

Si ringrazia Nathan Maria Radovic per l'assistenza editoriale.

## Bibliografia

1. Antonini-Canterin F, Nicolosi GL. La progressione emodinamica della stenosi valvolare aortica nell'adulto: implicazioni per la gestione clinica del paziente asintomatico. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 478-5.
2. Lindroos ML, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1220-5.
3. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 3: 630-4.
4. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2345-7.
5. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142-7.
6. Monckeberg JG. Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen. *Virchows Arch Pathol Anat Physiol* 1904; 176: 472-514.
7. Otto CM, Burwash IG, Leggett ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262-70.
8. Wierzbicki A, Shetty C. Aortic stenosis: an atherosclerotic disease? *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 416-23.
9. Deutscher S, Rockette HE, Krishnaswami V. Diabetes and hypercholesterolemia among patients with calcific aortic stenosis. *J Chronic Dis* 1984; 5: 407-15.
10. Hoagland PM, Cook EF, Flatley M, Walker C, Goldman L. Case-control analysis of risk factors for presence of aortic stenosis in adults (age 50 years or older). *Am J Cardiol* 1985; 55: 744-7.
11. Aronow WS, Schwartz KS, Koenigsberg M. Correlation of serum lipids, calcium, and phosphorus, diabetes mellitus and history of systemic hypertension with presence or absence of calcified or thickened aortic cusps or root in elderly patients. *Am J Cardiol* 1987; 59: 998-9.
12. Mohler ER, Sheridan MJ, Nichols R, Harvey WP, Waller BF. Development and progression of aortic valve stenosis: atherosclerosis risk factors - a causal relationship? A clinical morphologic study. *Clin Cardiol* 1991; 14: 995-9.
13. Lindroos M, Kupari M, Valvanne J, Strandberg T, Heikkilä J, Tilvis R. Factors associated with calcific aortic valve degeneration in the elderly. *Eur Heart J* 1994; 15: 865-70.
14. Boon A, Cheriex E, Lodder J, Kessels F. Cardiac valve calcification: characteristics of patients with calcification of the mitral annulus or aortic valve. *Heart* 1997; 78: 472-4.
15. Wilmshurst PT, Stevenson RN, Griffiths H, Lord JR. A case-control investigation of the relation between hyperlipidaemia and calcific aortic valve stenosis. *Heart* 1997; 78: 475-9.
16. Chan K, Ghani M, Woodend K, Burwash IG. Case-controlled study to assess risk factors for aortic stenosis in congenitally bicuspid aortic valve. *Am J Cardiol* 2001; 88: 690-3.
17. Palta S, Pai AM, Gill KS, Pai RG. New insights into the progression of aortic stenosis: implications for secondary prevention. *Circulation* 2000; 101: 2497-502.
18. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 827-34.
19. Chui MC, Newby DE, Panarelli M, Bloomfield P, Boon NA. Association between calcific aortic stenosis and hypercholesterolemia: is there a need for a randomized controlled trial of cholesterol-lowering therapy? *Clin Cardiol* 2001; 24: 52-5.
20. Leggett M, Otto CM. Aortic valve disease. *Curr Opin Cardiol* 1996; 11: 120-5.
21. Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003; 41: 1268-72.
22. Sprecher DL, Schaefer EJ, Kent KM, et al. Cardiovascular features of homozygous familial hypercholesterolemia: analysis of 16 patients. *Am J Cardiol* 1984; 54: 20-30.
23. Brook GJ, Keidar S, Boulous M, et al. Familial homozygous hypercholesterolemia: clinical and cardiovascular features in 18 patients. *Clin Cardiol* 1989; 12: 333-8.
24. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaash WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996; 132 (Part 1): 408-17.
25. O'Brien KD, Reichenbach DD, Marcovina SM, Kuusisto J, Alpers CE, Otto CM. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 523-32.
26. Mohler ER 3rd, Chawla MK, Chang AW, et al. Identification and characterization of calcifying valve cells from human and canine aortic valves. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 254-60.
27. Mohler ER 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation* 2001; 103: 1522-8.
28. Otto CM, Kuusisto J, Reichenbach DD, Gown AM, O'Brien KD. Characterization of the early lesion of "degenerative" valvular aortic stenosis. Histological and immunohistochemical studies. *Circulation* 1994; 90: 844-53.
29. Olsson M, Dalsgaard CJ, Haegerstrand A, Rosenqvist M, Ryden L, Nilsson J. Accumulation of T lymphocytes and expression of interleukin-2 receptors in nonrheumatic stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1162-70.
30. Olsson M, Thyberg J, Nilsson J. Presence of oxidized low density lipoprotein in nonrheumatic stenotic aortic valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1218-22.
31. Thubrikar MJ, Aouad J, Nolan SP. Patterns of calcific deposits in operatively excised stenotic or purely regurgitant aortic valves and their relation to mechanical stress. *Am J Cardiol* 1986; 58: 304-8.
32. Zahor Z, Czabanova V. Experimental atherosclerosis of the heart valves in rats following a long-term atherogenic regimen. *Atherosclerosis* 1977; 27: 49-57.
33. Ortlepp JR, Hoffman R, Ohme F, Lauscher J, Bleckmann F, Hanrath P. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001; 85: 635-8.

34. Galante A, Pietroiusti A, Vellini M, et al. C-reactive protein is increased in patients with degenerative aortic valvular stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1078-82.
35. Peter M, Hoffmann A, Parker C, Luscher T, Burckhardt D. Progression of aortic stenosis. Role of age and concomitant coronary artery disease. *Chest* 1993; 103: 1715-9.
36. Pohle K, Maffert R, Ropers D, et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation* 2001; 104: 1927-32.
37. O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224-30.
38. Bellamy MF, Pellikka PA, Klarich KW, Tajik AJ, Enriquez-Sarano M. Association of cholesterol levels, hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitor treatment, and progression of aortic stenosis in the community. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1723-30.
39. Sarphe TG. Surface responses of aortic valve endothelia from diet-induced, hypercholesterolemic rabbits. *Atherosclerosis* 1985; 54: 283-99.
40. Rajamannan NM, Sangiorgi G, Springett M, et al. Experimental hypercholesterolemia induces apoptosis in the aortic valve. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 371-4.
41. Rajamannan NM, Subramaniam M, Springett M, et al. Atorvastatin inhibits hypercholesterolemia-induced cellular proliferation and bone matrix production in the rabbit aortic valve. *Circulation* 2002; 105: 2660-5.
42. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, et al. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation* 2003; 107: 2181-4.
43. Kwon HM, Lee BK, Kim D, et al. Experimental hypercholesterolemia induces ultrastructural changes in the elastic laminae of rabbit aortic valve. *Yonsei Med J* 1998; 39: 345-54.
44. Mohler ER 3rd. Are atherosclerotic processes involved in aortic-valve calcification? *Lancet* 2000; 356: 524-5.
45. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental aortic valve stenosis in rabbits. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1211-7.
46. Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, Braimen J, Slovenkai GA. Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1104-8.
47. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, Goldman ME. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1313-4.
48. Keller C, Schmitz H, Theisen K, Zollner N. Regression of valvular aortic stenosis due to homozygous familial hypercholesterolemia following plasmapheresis. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 338-41.
49. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Lauer MS, Sprecher DL, Griffin BP. Effect of hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on the progression of calcific aortic stenosis. *Circulation* 2001; 104: 2205-9.
50. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, Goldman ME. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 88: 693-5.
51. Shavelle DM, Takasu J, Budoff MJ, Mao S, Zhao XQ, O'Brien KD. HMG CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002; 359: 1125-6.
52. Rosenhek R, Rader F, Loho N, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291-5.
53. Antonini-Canterin F, Popescu BA, Huang G, et al. Progression of aortic valve sclerosis and aortic valve stenosis: what is the role of statin treatment? *Ital Heart J* 2005; 6: 119-24.
54. Balk EM, Karas RH, Jordan HS, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of statins on vascular structure and function: a systematic review. *Am J Med* 2004; 117: 775-90.
55. Bahler RC, Desser DR, Finkelhor RS, Brener SJ, Youssefi M. Factors leading to progression of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1044-8.
56. Pate GE, Tahir MN, Murphy RT, Foley JB. Anti-inflammatory effects of statins in patients with aortic stenosis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2003; 8: 201-6.
57. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230-5.
58. Wu B, Elmariah FS, Kaplan FS, Cheng G, Mohler ER 3rd. Paradoxical effects of statins on aortic valve myofibroblasts and osteoblasts: implications for end-stage valvular heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 592-7.
59. Makkena B, Salti H, Subramaniam M, et al. Atorvastatin decreases cellular proliferation and bone matrix expression in the hypercholesterolemic mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 631-3.
60. Gotoh T, Kuroda T, Yamasawa M, et al. Correlation between lipoprotein(a) and aortic valve sclerosis assessed by echocardiography (the JMS Cardiac Echo and Cohort Study). *Am J Cardiol* 1995; 76: 928-32.
61. Rossebo A, Pedersen T, Skjaerpe T, et al. Design of the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS) study. (abstr) *Atherosclerosis* 2003; 170 (Suppl 4): 253.