

Efeito das estatinas na progressão da estenose aórtica calcificada

Tiago Maricoto

RESUMO

A estenose aórtica é a doença valvular mais comum no mundo ocidental e quando se apresenta em formas clínicas ligeiras e moderadas é bem tolerada. No entanto, quando evolui para formas mais graves, como a estenose aórtica severa calcificada, está associada a níveis significativos de morbidade e mortalidade. A sua fisiopatologia apresenta semelhanças com os processos de aterosclerose, nomeadamente no que toca a fenómenos inflamatórios locais e a hipercolesterolemia.

Estudos prospectivos têm sido realizados no sentido de avaliar a eficácia e contributo da terapêutica intensiva com estatinas na regressão ou estabilização do curso natural da estenose aórtica. Procurou-se assim realizar uma análise que privilegiasse os estudos randomizados de maior evidência científica, de forma a concluir acerca da potencial utilidade desta terapêutica.

Dos 6 estudos prospectivos publicados, 4 são de desenho randomizado. Todos eles avaliaram dados clínicos, bioquímicos e ecográficos de progressão de *follow-up*. Todos os estudos randomizados indicam que as estatinas não são benéficas para o controlo da estenose aórtica, confirmando, no entanto, o potencial pleiotrópico das mesmas na diminuição de LDL e PCR.

Assim, o uso de estatinas para o controlo da progressão da estenose aórtica não está recomendado em doentes que não apresentem outras indicações clínicas para tal, como hipercolesterolemia ou doença coronária isquémica.

INTRODUÇÃO

A estenose aórtica (EA) é a doença valvular mais comum no mundo ocidental e afecta cerca de 2 a 7% da população idosa. Quando se apresenta em formas clínicas ligeiras e moderadas cursa normalmente sem sintomatologia e é bem tolerada, traduzindo, ainda assim, um aumento de cerca de 50% de risco de mortalidade devido a eventos cardiovasculares e enfarte agudo do miocárdio (EAM) (Otto et al., 1999). Epidemiologicamente a EA apresenta factores de risco semelhantes aos da aterosclerose, nomeadamente hábitos tabágicos, hipertensão arterial, obesidade e hipercolesterolemia (Stewart et al., 1997), havendo ainda uma associação a uma maior prevalência de bicuspidia valvular congénita (Davies et al., 1995; Roberts et al., 2005).

Otto et al. (1994) sugeriu num estudo anátomo-patológico e imunohistoquímico que a EA apresenta mecanismos semelhantes à aterosclerose, nomeadamente por deposição lipídica, infiltração de macrófagos e células T, bem como formações de solução de continuidade da membrana basal valvular.

Estudos mais detalhados sugerem mecanismos fisiopatológicos envolvendo expressão de receptores imunoinflamatórios HLA-DR (Olsson et al., 1999), oxidação de LDL (O'Brien et al., 1996; Olsson et al., 1999), níveis elevados de homocisteína (Novaro et al., 2004) e activação de proteínas inflamatórias, como osteopontina (O'Brien et al., 1995) e tenascina-C, promovendo diferenciação de miofibroblastos e consequente mineralização valvular (Jari Satta et al., 2002). Os mecanismos associados poderão passar também por mutações genéticas nos alelos da apolipoproteína E4 (Novaro et al., 2003) ou por polimorfismos genéticos, quer na enzima de conversão da angiotensina (ECA) (Ertas et al., 2007), quer no receptor da vitamina D (Ortlepp et al., 2001).

Em formas sintomáticas e avançadas de EA a única medida terapêutica eficaz até agora disponível é a substituição cirúrgica, de tal forma que estudos têm sido realizados na tentativa de obter medidas terapêuticas não invasivas que se mostrem eficazes no controlo da sua progressão. Alguns dos fármacos mais estudados têm sido as estatinas (inibidores da HMG-CoA reductase), por se acreditar que o seu efeito pleiotrópico bloqueie ou controle a progressão da EA.

Apesar de alguns estudos não randomizados mostrarem um efeito estatisticamente benéfico da administração de estatinas como forma de controlar a progressão da EA (Aronow et al., 2001; Pohle et al., 2001; Novaro et al., 2001; Shavelle et al., 2002; Bellamy et al., 2002; Rosenhek et al., 2004; Moura et al., 2007), os estudos randomizados revelaram resultados negativos ou inconclusivos para essa associação (Cowell et al., 2005; Rossebo et al., 2007; Dichtl et al., 2008), tornando controversa a possibilidade do seu uso.

OBJECTIVOS

Analisar os estudos randomizados sobre estatinas e EA, de forma a avaliar a potencial utilidade das estatinas no controlo e prevenção da EA e da sua progressão.

MATERIAIS E MÉTODOS

Todos os dados em estudo foram obtidos por uma estratégia de pesquisa em dois tempos. Primeiramente, uma base de dados pública (MEDLINE) foi analisada através de um motor de busca on-line (PubMed) no qual foram identificados os estudos e artigos de maior

relevo. Seguidamente foram utilizados métodos secundários de recolha, nomeadamente recorrendo a referências dos estudos obtidos em primeira instância, bem como a artigos de opinião e revisão. A base de dados MEDLINE foi analisada recorrendo às palavras-chave “estatinas” e “estenose aórtica”, tendo sido encontradas publicações referentes a 6 estudos clínicos prospectivos, sendo 4 deles randomizados e 2 de coorte.

RESULTADOS

Em todos os estudos o desenho clínico foi comparativo entre doentes submetidos a tratamento com estatinas e doentes de controlo (sem estatinas ou placebo), sendo avaliados *outcomes* clínicos, bioquímicos e imagiológicos. Em todos eles os doentes apresentavam estenose aórtica, diferindo alguns aspectos como os critérios de inclusão e exclusão, os fármacos usados, o tempo de *follow-up*, bem como as variáveis particulares avaliadas. Desta forma os dados são apresentados consoante a sua disponibilidade.

De entre os dados bioquímicos avaliados, privilegiaram-se o colesterol total (CT), a lipoproteína de baixa densidade (LDL) e a proteína C reactiva (PCR), pelo facto da sua disponibilidade ser mais frequente entre os vários estudos e por serem os principais marcadores independentes associados à EA.

Os dados ecográficos avaliados foram a velocidade de ejeção transvalvular (VEV), a área valvular aórtica (AVA), bem como os gradientes de pressão transvalvulares máximo e médio (GPVM e GPVm respectivamente). O índice de calcificação valvular (ICV) foi ainda avaliado por TC em alguns estudos.

As tabelas 1 e 2 resumem as principais características de cada estudo, bem como os seus resultados finais.

Os estudos de Moura et al. (2007) (RAAVE) e Mohler et al. (2007) apesar de prospectivos não são randomizados e apresentam algumas limitações, como o facto de possuírem amostras pequenas, um *follow-up* de curta duração, bem como heterogeneidade nos parâmetros bioquímicos de base, nomeadamente no colesterol total e LDL (valores de significância $p < 0.001$ em ambos; tabela 1). Estes estudos estão por isso sujeitos a vários vieses e variáveis de confundimento. Apesar do estudo RAAVE encontrar um benefício estatisticamente significativo da rosuvastatina na EA, nomeadamente nos critérios ecográficos, este dever-se-á provavelmente ao facto dos doentes apresentarem hipercolesterolemia de base, tornando-os presumivelmente mais sensíveis aos efeitos pleiotrópicos e benéficos destas. O mesmo não é verificado nos restantes estudos, no qual não há heterogeneidade significativa nos parâmetros base dos doentes.

Dos *outcomes* clínicos avaliados, os mais comuns entre todos os estudos foram: morte de causa cardiovascular, cirurgia de reposição valvular, EAM e eventos isquémicos vasculares. Não obstante, o estudo SEAS revelou um benefício significativo das estatinas na redução de eventos isquémicos vasculares, dados ainda assim concordantes com o já explorado pela comunidade científica.

Em comparação com o ASTRONOMER, os restantes estudos incluíram doentes mais velhos e com estenose aórtica em fases mais avançadas, como é observado pelos valores de base da área valvular e/ou gradientes de pressão transvalvular (tabela 1). Além disso, apenas este e o estudo SEAS apresentavam *follow-up* e dimensões de amostra maiores, estando por isso menos sujeitos a vieses de confundimento nesta matéria.

Tabela 1 – Características Base e Outcomes de Estudo

Estudo	Tipo	Fármacos Usados	Amostra			Critério de Inclusão	Bioquímica			Outcomes Imagiológicos				
			N	Idade	Follow-Up (Meses;Anos)		CT (mg/dl)	LDL (mg/dl)	PCR (mg/l)	VEV (m/s)	AVA (cm ²)	ICV (AU)	GPVM (mmHg)	GPVm (mmHg)
Cowell et al. (SALTIRE)														
Tratamento	RCT	Atorvastatina (80 mg id)	77	68 ± 11	25 (7-36) M	VEV ≥ 2.5 m/s	220 ± 38	137 ± 34	NR	3.39 ± 0.62	1.03 ± 0.4	5424	47.8 ± 17.4	NR
Controlo			78	68 ± 10			217 ± 34	133 ± 30		3.45 ± 0.67	1.02 ± 0.41	6221	49.5 ± 19.5	
Valor P			-	NS			NS	NS		NS	NS	NS	NS	
Moura et al. (RAAVE)														
Tratamento	Cohort	Rosuvastatina (20 mg id)	61	73.4 ± 8.5	18 M	1 ≤ AVA ≤ 1.5 cm ²	243 ± 40.5	158.2 ± 31.7	2.7 (1.0-6.8)	3.65 ± 0.64	1.23 ± 0.42	NR	54.7 ± 18.9	35.3 ± 13.4
Controlo			60	73.9 ± 9.4			192 ± 45.8	116.5 ± 20.9	2.0 (1.0-5.1)	3.62 ± 0.61	1.20 ± 0.35		53.9 ± 18.2	36.1 ± 13.4
Valor P			-	.749			<.001	<.001	.477	.788	.636		.828	.752
Mohler et al.														
Tratamento	Cohort	NR	39	69.5 ± 9.7	12 M	0.7 ≤ AVA ≤ 2.0 cm ²	174 ± 36	98 ± 28	2.2 ± 2.5	NR	1.13 ± 0.27	1623.6 ± 1410.8	NR	NR
Controlo			22	63.9 ± 10.1			205 ± 28	130 ± 32	4.7 ± 6.2		1.22 ± 0.25	1165.7 ± 1248.9		
Valor P			-	NR			NR	NR	NR		.18	.08		
Rossebo et al. (SEAS)														
Tratamento	RCT	Simvastatina (40 ou 80 mg id) Ezetimibe (10 mg id)	944	67.7 ± 9.4	52.2 M	2.5 ≤ VEV ≤ 4 m/s	223 ± 40	140 ± 36	2.10	3.09 ± 0.55	1.29 ± 0.48	NR	39.3 ± 13.9	22.7 ± 8.8
Controlo			929	67.4 ± 9.7			221 ± 38	139 ± 35	2.20	3.10 ± 0.54	1.27 ± 0.46		39.6 ± 13.8	23.0 ± 8.7
Valor P			-	.46			.41	.42	NR	.67	.29		.70	.42
Dichf et al. (TASS)														
Tratamento	RCT	Atorvastatina (20 mg id)	23	64.2 ± 12	2.3 ± 1.2 A	VEV ≥ 2.0 m/s	208 ± 42	135 ± 39	2.1 ± 8.6	NR	NR	2421 ± 1326	46.5 ± 13.1	29.2 ± 9.1
Controlo			24	69.7 ± 10.6			225 ± 51	144 ± 39	2.6 ± 2.9			2197 ± 1178	41.1 ± 15.0	25.6 ± 9.3
Valor P			-	.23			NR	NR	NR			NR	NR	NR
Chan et al. (ASTRONOMER)														
Tratamento	RCT	Rosuvastatina (40 mg id)	134	58.0 ± 12.9	3.5 A	2.5 ≤ VEV ≤ 4 m/s	207.95 ± 28.5	124 ± 24.6	1.60 ± 2.17	3.16 ± 0.42	1.49 ± 0.71	NR	40.8 ± 11.1	22.5 ± 7.6
Controlo			135	57.9 ± 14.3			205.5 ± 32.4	122 ± 28.9	1.88 ± 3.62	3.19 ± 0.42	1.56 ± 0.70		41.6 ± 10.9	23.1 ± 7.6
Valor P			-	NR			NR	NR	NR	NR	NR		NR	NR

AVA, Área Valvular Aórtica; GPVM, Gradiente de Pressão Transvalvular Máximo; GPVm, Gradiente de Pressão Transvalvular Médio; ICV, Índice de Calcificação Valvular; NR, Não Referido; NS, Não Significativo; RCT, Estudo de Controlo Randomizado; VEV, Velocidade de Ejeção Transvalvular;

Tabela 2 – Resultados de Outcomes Bioquímicos e Imagiológicos

Estudo	Bioquímica (valores finais)			Outcomes Imagiológicos (variações anuais)				
	CT (mg/d)	LDL (mg/dl)	PCR (mg/l)	VEV (m/s/ano)	AVA (cm ² /ano)	ICV (AU/ano)	GPVM (mmHg/ano)	GPVm (mmHg/ano)
Cowell et al. (SALTIIRE)								
Tratamento	132 ± 27	63 ± 23		0.199 ± 0.21	- 0.079 ± 0.107	1564 ± 1956	6.48 ± 7.43	
Controlo	209 ± 35	130 ± 30	NR	0.203 ± 0.208	- 0.083 ± 0.107	1648 ± 1790	6.56 ± 7.10	NR
Valor P	<.001	<.001		.95	.68	.80	.85	
Moura et al. (RAAVE)								
Tratamento	175.4 ± 31.6	93.3 ± 21.1	2.3 (0.9-5.1)	0.04 ± 0.38	- 0.05 ± 0.12		2.13 ± 12.91	2.08 ± 8.15
Controlo	195.1 ± 37.1	117.8 ± 29.2	1.9 (0.8-4.9)	0.24 ± 0.30	- 0.10 ± 0.09	NR	7.57 ± 9.62	5.06 ± 7.17
Valor P	<.001	<.001	.03	.007	.041		.01	.049
Mohler et al.								
Tratamento	166 ± 41	91 ± 31	2.7 ± 3.3		- 0.07 ± 0.17	244.9 ± 457.5		
Controlo	183 ± 30	107 ± 29	2.9 ± 4.3	NR	0.06 ± 0.34	274.7 ± 649.8	NR	NR
Valor P	NR	NR	NR		.10	.42		
Rossebo et al. (SEAS)								
Tratamento		53 ± 23		0.15 ± 0.01	- 0.03 ± 0.01			2.7 ± 0.1
Controlo	NR	Inalterado	NR	0.16 ± 0.01	- 0.03 ± 0.01	NR	NR	2.8 ± 0.1
Valor P		<.001		.83	NS			NS
Dichtl et al. (TASS)								
Tratamento	160 ± 35	89 ± 36	1.3 ± 2.8			279	2.1	1.05
Controlo	225 ± 48	132 ± 38	2.0 ± 1.3	NR	NR	276	2.95	2.15
Valor P	<.001	<.001	NS*			NS	NR	NS
Chan et al. (ASTRONOMER)								
Tratamento		56.6	1.98		- 0.07 ± 0.15		6.3 ± 6.9	3.8 ± 4.4
Controlo	NR	Inalterado	1.27	NR	- 0.08 ± 0.21	NR	6.1 ± 8.2	3.9 ± 4.9
Valor P		<.0001	.002		.87		.83	.79

* Valor referente aos 24 meses de follow-up. Aos 12 meses o valor p <0.05.

AVA, Área Valvular Aórtica; GPVM, Gradiente de Pressão Transvalvular Máximo; GPVm, Gradiente de Pressão Transvalvular Médio; ICV, Índice de Calcificação Valvular; NR, Não Referido; NS, Não Significativo; VEV, Velocidade de Ejeção Transvalvular;

O SEAS apresenta-se como o estudo com maior poder estatístico devido à sua grande dimensão, enquanto o ASTRONOMER representa melhor a população geral, uma vez que inclui maior percentagem de doentes com válvula aórtica bicúspide congénita, situação que predispõe maior risco de EA.

Em todos os estudos randomizados os valores de LDL nos grupos de tratamento diminuíram significativamente quando comparados com o controlo. Outro aspecto importante a referir prende-se com o marcador de inflamação PCR, relativamente ao qual tanto o TASS

como o ASTRONOMER mostraram diminuições significativas nos grupos de tratamento. Estes dados apoiam o efeito pleiotrópico das estatinas, cuja eficácia envolve mecanismos inflamatórios e metabólicos. Apesar de tudo, a diminuição desses parâmetros não se correlacionou com variações benéficas significativas nos dados ecocardiográficos (tabela 2).

DISCUSSÃO

Todos os estudos randomizados apresentaram-se conclusivos quanto à inexistência de benefício terapêutico significativo das estatinas na EA, aquando de uma avaliação holística dos dados clínicos, bioquímicos ou ecográficos.

Apesar das questões relacionadas com as pequenas dimensões de amostra dos primeiros estudos, bem como das idades e fases mais avançadas de estenose dos doentes incluídos nos mesmos, os dois estudos mais recentes, SEAS e ASTRONOMER, esclareceram definitivamente estes aspectos.

De facto, alguns autores pesquisaram possíveis causas para o insucesso terapêutico das estatinas, desenvolvendo estudos imunohistoquímicos e de genotipagem no sentido de apurarem os seus mecanismos farmacodinâmicos na estenose aórtica.

Anger et al. (2007) explorou alguns dos efeitos pleiotrópicos destes fármacos na EA procedendo a um estudo em que avalia a expressão genética de alguns marcadores inflamatórios presentes nas válvulas estenosadas, nomeadamente a proteína de adesão vascular VAP-1, o factor de crescimento TGF- β , a monocina induzida pelo interferão- γ MIG, bem como a Eotaxina3. Desta forma, numa amostra de 20 válvulas aórticas severamente

estenosadas, comparou válvulas com e sem tratamento prévio com estatinas. Os seus resultados mostram que as estatinas foram eficazes a suprimir a expressão genética de apenas dois destes marcadores inflamatórios, nomeadamente a Eotaxina3 e a MIG, não surtindo qualquer efeito nas restantes.

O mesmo autor e seus colaboradores, num estudo da mesma natureza (Anger et al., 2008) avaliaram o efeito das estatinas na expressão de proteínas reguladoras de sinalização celular mediadas por proteína G (RGS). As proteínas RGS estão envolvidas nos mecanismos de proliferação celular da EA, uma vez que inibem quinases de regulação extracelular (ERK) pró-proliferativas. Desta forma, os seus resultados sugerem que as estatinas reduzem a expressão de RGS, permitindo assim uma expressão excessiva de ERK, tornando-se ineficazes no controlo da progressão da doença.

É assim plausível considerar que o aparente insucesso terapêutico das estatinas se deva aos complexos mecanismos biomoleculares e genéticos que ocorrem na EA, de tal forma que o seu efeito pleiotrópico não se manifeste em todos eles com resultados benéficos.

Outro dos grupos terapêuticos muito discutido e no qual ainda se deposita alguma expectativa quanto à sua utilidade inclui os inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs). Estudos imunohistoquímicos (Helske et al., 2004; O'Brien et al., 2002) identificaram receptores da enzima de conversão da angiotensina (ECA) em válvulas estenosadas, sugerindo até uma associação entre estes e a deposição de LDL local.

Apesar de Rosenhek et al. (2004) não ter encontrado nenhum efeito benéfico dos IECA na EA aquando do seu estudo retrospectivo de 211 pacientes, O'Brien et al. (2005) reportou, num estudo também retrospectivo de 123 doentes, um efeito benéfico estatisticamente

significativo dos IECA nos índices de calcificação valvular. De facto, a natureza retrospectiva destes resultados levanta muitas questões, sendo portanto necessário averiguar esta possibilidade terapêutica em estudos randomizados de grandes dimensões.

Helske et al. (2004) verificou ainda a importância de mastócitos na libertação local de TNF- α e TGF- β , sugerindo que intervenções terapêuticas futuras no sentido de inibir a sua desgranulação poder-se-ão tornar benéficas na EA.

Apesar das semelhanças fisiopatológicas entre a EA e a aterosclerose, esta doença apresenta mecanismos mais diversificados, pelo que um estudo genético e imunohistoquímico (Caira et al., 2006) demonstrou a presença de marcadores de diferenciação osteoblástica, nomeadamente osteopontina, osteocalcina, sialoproteína óssea, bem como o factor de transcrição osteoblástica Cbfa1 e o respectivo factor de sinalização celular Lrp5 (proteína 5 relacionada com receptor de LDL). Alguns autores sugerem ainda que um tratamento vocacionado ao metabolismo fosfo-cálcico poderá ter um efeito benéfico nesta doença, de tal forma que recentemente Skolnick e seus colaboradores (2009) levaram a cabo um estudo retrospectivo observacional de 55 pacientes, no qual encontraram uma diminuição da progressão da EA em doentes submetidos a tratamento anti-osteoporótico, nomeadamente com bifosfonatos, calcitonina e/ou moduladores de receptores de estrogénio. Apesar da natureza retrospectiva e da reduzida dimensão deste estudo, a possibilidade de recorrer a estes grupos farmacológicos apresenta-se promissora.

Em face desta controvérsia novas possibilidades terapêuticas são levantadas por vários autores. Num modelo animal reproduzido em coelhos (Busseuil et al., 2008), a utilização do peptídeo ApoA-1 mostrou-se eficaz na regressão da EA, possivelmente devido aos seus

efeitos homólogos da lipoproteína de alta densidade HDL na modulação do transporte e deposição lipídica nos tecidos, bem como por efeitos anti-inflamatórios.

Parece assim plausível considerar, em face destas evidências, que a abordagem farmacológica da EA deverá contemplar os complexos e variados mecanismos fisiopatológicos subjacentes, bem como ser implementada em fases mais precoces da doença, de forma a obter os resultados desejados. Estudos prospectivos e randomizados de grande escala deverão ser realizados para melhor concluir acerca destas questões.

CONCLUSÃO

Esta revisão analítica conclui, em face de concordância dos vários estudos randomizados realizados até à data, que as estatinas não são eficazes a reduzir ou impedir a progressão da estenose aórtica de forma significativa, não estando por isso o seu uso indicado nestes doentes, à excepção da existência de outras indicações clínicas associadas, como hipercolesterolemia ou doença coronária isquémica.

AGRADECIMENTOS

Este artigo foi elaborado com a colaboração do Dr. Pedro Monteiro, médico especialista em Cardiologia no Hospital Universitário de Coimbra. Desta forma o autor agradece ao mesmo a sua colaboração e tutela na realização deste trabalho.

BIBLIOGRAFIA

Anger T, et al. VAP-1, Eotaxin3 and MIG as potencial atherosclerotic triggers of severe calcified and stenotic human aortic valves: Effects of statins. *Exp Mol Pathol*. 2007 Dec;83(3):435-42.

Anger T, et al. Statins stimulate RGS-regulated ERK 1/2 activation in human calcified and stenotic aortic valves. *Exp Mol Pathol*. 2008 Oct;85(2):101-11.

Arronow WS, et al. Association of coronary risk factors and use of statins with progression of mild valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol*. 2001 Sep 15;88(6):693-5.

Bellamy MF, et al. 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.

Busseuil D, et al. Regression of aortic valve stenosis by ApoA-1 mimetic peptide infusions in rabbits. *Br J Pharmacol*. 2008 Jun;154(4):765-73

Caira FC, et al. Human Degenerative Valve Disease Is Associated With Up-Regulation of Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 5 Receptor-Mediated Bone Formation. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(8):1707-12.

Chan KL, et al. Effect of Lipid Lowering With Rosuvastatin on Progression of Aortic Stenosis: Results of the Aortic Stenosis Progression Observation: Measuring Effects of Rosuvastatin (ASTRONOMER) Trial. *Circulation*. 2010;121:306-314

Cowell SJ, et al. A Randomized Trial of Intensive Lipid-Lowering Therapy in Calcific Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2005;352:2389-97.

Davies MJ, et al. Demographic characteristics of patients undergoing aortic valve replacement for stenosis: relation to valve morphology. *Heart* 1996;75:174-178.

Dichtl W, et al. Prognosis and Risk Factors in Patients With Asymptomatic Aortic Stenosis and Their Modulation by *Atorvastatin* (20 mg). *Am J Cardiol* 2008;102:743-748.

Ertas FS, et al. Relationship Between Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severity of Aortic Valve Calcification. *Mayo Clin Proc.* 2007 Aug;82(8):944-50.

Helske S, et al. Induction of Local Angiotensin II-Producing Systems in Stenotic Aortic Valves. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1859-66.

Moura LM, et al. Rosuvastatin Affecting Aortic Valve Endothelium to Slow the Progression of Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:554-61.

Mohler ER 3rd, et al. Effect of Statin Treatment on Aortic Valve and Coronary Artery Calcification. *J Heart Valve Dis.* 2007 Jul;16(4):378-86

Novaro GM, et al. Effect of Hydroxymethylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors on the Progression of Calcific Aortic Stenosis. *Circulation* 2001;104:2205-2209

Novaro GM, et al. Association Between Apolipoprotein E Alleles and Calcific Valvular Heart Disease. *Circulation.* 2003;108:1804-1808.

Novaro GM, et al. Plasma homocysteine and calcific aortic valve disease. *Heart* 2004;90:802-803.

O'Brien KD, et al. Osteopontin Is Expressed in Human Aortic Valvular Lesions. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2163-8.

O'Brien KD, et al. Apolipoproteins B, (a), and E Accumulate in the Morphologically Early Lesion of `Degenerative` Valvular Aortic Stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:523-532.

O'Brien KD, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme With Low-Density Lipoprotein in Aortic Valvular Lesions and in Human Plasma. *Circulation*. 2002;106:2224-2230.

O'Brien KD, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Change in aortic Valve Calcium. *Arch Intern Med*. 2005;165(8):858-862.

Olsson M, et al. Presence of Oxidized Low Density Lipoprotein in Nonrheumatic Stenotic Aortic Valves. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1218-1222.

Ortlepp JR, et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis. *Heart* 2001;85:635-638.

Otto CM, et al. Characterization of the Early Lesion of `Degenerative` Valvular Aortic Stenosis. Histological and Immunohistochemical Studies. *Circulation*. 1994;90:844-853.

Otto CM, et al. Association Of Aortic-Valve Sclerosis With Cardiovascular Mortality And Morbidity In The Elderly. *N Engl J Med* 1999;341:142-7.

Pohle K, et al. Progression of Aortic Valve Calcification: Association With Coronary Atherosclerosis and Cardiovascular Risk Factors. *Circulation* 2001;104:1927-1932.

Roberts WC, et al. Comparison of Valve Structure, Valve Weight, and Severity of the Valve Obstruction in 1849 Patients Having Isolated Aortic Valve Replacement for Aortic Valve Stenosis (With or Without Associated Aortic Regurgitation) Studied at 3 Different Medical Centers in 2 Different Time Periods. *Circulation*.2005;112:3919-3929.

Rosenhek R, et al. Statins but Not Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Delay Progression of Aortic Stenosis. *Circulation* 2004;110:1291-1295.

Rossebo AB, et al. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Eng J Med* 2008; 359:1343-56.

Satta J, et al. Progression of Human Aortic Valve Stenosis Is Associated With Tenascin-C Expression. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:96-101.

Shavelle DM, et al. CoA reductase inhibitor (statin) and aortic valve calcium. *Lancet* 2002.359:1125-1126.

Stewart BF, et al. Clinical Factors Associated With Calcific Aortic Valve Disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4.