

LA STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO SI PUÒ PREVENIRE. VECCHI FATTORI DI RISCHIO PER UNA NUOVA PATOLOGIA

*G. Di Pasquale, G. Vassiliki Coutsoumbas, S. Zagnoni,
E. Filippini, E. Resciniti*

Unità Operativa di Cardiologia - Ospedale Maggiore, Bologna.

Abstract

La stenosi valvolare aortica degenerativa calcifica (Calcific Aortic Valve Stenosis - CAVS) rappresenta attualmente la più diffusa valvulopatia nel mondo occidentale. Nell'ultimo decennio è cresciuto l'interesse verso una migliore comprensione del meccanismo fisiopatologico sottostante questa patologia. Studi epidemiologici hanno individuato numerosi fattori di rischio per la CAVS, in primo luogo: ipertensione arteriosa, sesso maschile, ipercolesterolemia, fumo, obesità e diabete mellito. La terapia ipocolesterolemizzante con statine, anche con aggiunta di ezetimibe, non si è dimostrata efficace nel ridurre la progressione di CAVS, pertanto non è attualmente raccomandata dalle Linee Guida.

Pur in assenza di studi clinici di intervento è verosimile che la prevenzione del sovrappeso e dell'obesità, in particolare quella addominale, possa costituire una misura efficace per la prevenzione della CAVS. Analogamente il trattamento ottimale dell'ipertensione e del diabete costituiscono verosimilmente interventi preventivi efficaci. Future strategie terapeutiche dovranno probabilmente focalizzarsi sul trattamento delle lesioni aortiche in una fase più precoce del processo patogenetico per bloccare o ritardare l'evoluzione del processo degenerativo.

La stenosi valvolare aortica degenerativa calcifica (Calcific Aortic Valve Stenosis - CAVS) dell'anziano è una patologia la cui prevalenza è progressivamente aumentata negli ultimi decenni, fino a rappresentare attualmente la più diffusa valvulopatia nel mondo occidentale, conseguenza sia della riduzione della diffusione della malattia reumatica che di un progressivo invecchiamento della popolazione. Uno studio di popolazione svedese ha stimato una

prevalenza di CAVS tra il 2 e il 4% nella fascia di età 65-79 anni, che sale quasi al 10% oltre gli 80 anni¹. Analogamente, il più recente studio di popolazione di coorte OxValve, nel quale sono stati sottoposti ad ecocardiogramma 2.500 soggetti di età ≥ 65 anni, ha riscontrato la presenza di sclerosi valvolare aortica nel 34% dei casi e di stenosi valvolare aortica nell'1.3%². Dato lo sviluppo graduale di tale patologia, emodinamicamente ben tollerata per diversi anni, la diagnosi avviene spesso tardivamente al momento della comparsa di sintomi in pazienti inevitabilmente "fragili" per l'età spesso avanzata. La CAVS severa sintomatica se non trattata ha un'elevata mortalità, fino al 50% annuo, peggiore della maggior parte dei tumori. Nel tentativo di fornire alternative terapeutiche al classico intervento cardiocirurgico di sostituzione valvolare aortica, negli anni si sono progressivamente sviluppati interventi con approcci cardiocirurgici mini-invasivi, fino ad arrivare nell'ultimo decennio all'impianto percutaneo di protesi valvolari aortiche (TAVI). Parallelamente a queste innovazioni terapeutiche, è cresciuto l'interesse verso una migliore comprensione del meccanismo fisiopatologico che conduce allo sviluppo di CAVS e la ricerca di strategie terapeutiche di prevenzione della comparsa o quantomeno di rallentamento della progressione della valvulopatia.

Studi sul meccanismo patogenetico della CAVS

La CAVS si sviluppa attraverso un processo eziopatogenetico non completamente chiarito, a partire da un'iniziale ispessimento, calcificazioni e rigidità delle cuspidi valvolari con un gradiente trans-valvolare nei limiti della norma (sclerosi valvolare), per progredire successivamente verso la stenosi valvolare vera e propria, con la comparsa di un più marcato ispessimento ed estese calcificazioni che determinano un progressivo incremento dell'ostacolo all'efflusso del ventricolo sinistro.

L'analisi istologica delle lesioni aortiche mostra caratteristicamente la presenza di lesioni all'inizio unicamente sul versante aortico delle cuspidi, dove si osserva danno endoteliale, accumulo extracellulare di lipidi e lipoproteine, infiltrato di cellule infiammatorie e calcificazioni.

Analogamente a quanto inizialmente supposto per l'aterosclerosi, per decenni la CAVS è stata considerata come un inevitabile processo passivo secondario all'invecchiamento. Tale convinzione tuttavia è stata messa in discussione da una pubblicazione del 1993 che ha identificato una proteina morfogenetica tipica dell'osso nei tessuti calcifici delle carotidi umane³. Successivi studi sperimentali hanno confermato che la CAVS, come l'aterosclerosi, siano frutto di un complesso processo attivo che coinvolge la deposizione di lipidi, fenomeni infiammatori e la produzione di tessuto osseo.

L'esistenza di un legame tra CAVS e coronaropatia è stata evidenziata anche da un'ampia metanalisi di studi osservazionali⁴ dove la valvulopatia è risultata associata ad un significativo incremento del rischio di eventi coronarici (Hazard Ratio [HR] 1.68) oltre che di stroke (HR 1.27), mortalità cardiovascolare (HR 1.69) e totale (HR 1.36). La CAVS e l'aterosclerosi, pur avendo ampi punti in comune, mostrano tuttavia differenze, in primo luogo una prominente precoce mineralizzazione della valvola aortica con relativa scarsità di cellule muscolari lisce e l'assenza di significativa coronaropatia in oltre la

metà dei pazienti, tali da far sospettare un'eziopatogenesi simile ma non completamente sovrapponibile delle due malattie.

Numerose evidenze mostrano il legame tra CAVS e dislipidemia. Studi sperimentali sui topi hanno rilevato un'aumentata incidenza di CAVS negli animali con ipercolesterolemia familiare⁵. Un ampio studio osservazionale ha analizzato il genoma di 6.942 pazienti evidenziando una significativa correlazione tra una variante genica della lipoproteina(a) ed il riscontro di calcificazioni aortiche alla TC toracica⁶. La lipoproteina(a) appare implicata nelle prime fasi di riparazione del danno endoteliale, particolarmente frequenti a carico delle cuspidi valvolari aortiche, depositandosi in misura maggiore in presenza di elevati livelli sierici e veicolando il successivo legame di altre particelle lipidiche quali lipoproteina(b) e colesterolo ed attivando a cascata il processo di infiammazione e calcificazione che conduce al danno valvolare conclamato.

Nella ricerca di fattori a favore di questa patologia, è stata posta attenzione ai processi alla base dell'omeostasi del calcio nella calcificazione tissutale. Esistono due diverse varianti della vitamina K, la K1 (phylloquinone) principalmente captata dal fegato per la sintesi dei fattori della coagulazione vitamina-K dipendenti e la K2 (menaquinone), anch'essa utilizzabile per questa sintesi ma principalmente rinviata in circolo dal fegato per raggiungere i tessuti periferici, in particolare l'osso, dove svolge importanti funzioni di regolazione dell'attività cellulare e le pareti vascolari e valvolari dove presiede alla carbossilazione di una proteina di matrice, l'acido glutammico, in gamma-carbossiglutammico (GLA). Il GLA rappresenta un potente inibitore della calcificazione vascolare, mentre al contrario la sua forma decarbossilata favorisce la calcificazione spontanea dei tessuti. A conferma di ciò vi sono evidenze che la terapia cronica con warfarin, potente inibitore della vitamina K, determini una progressiva calcificazione dei tessuti e delle strutture vascolari⁷. Sulla base di queste evidenze sperimentali, è stato ipotizzato che un'assunzione adeguata di vitamina K2 possa determinare una riduzione delle calcificazioni vascolari e valvolari. A conferma dell'importanza della forma carbossilata di GLA nella prevenzione delle calcificazioni vascolari, uno studio effettuato sui topi ha dimostrato come ceppi modificati geneticamente per essere privi di proteina GLA sviluppassero massive calcificazioni dei tessuti molli e delle pareti vascolari tali da condurli a morte prematuramente⁸. Un ulteriore recente studio sperimentale sempre sui topi ha evidenziato la possibilità di ottenere una regressione delle calcificazioni aortiche indotte da warfarin tramite la supplementazione di elevate dosi di vitamina K2⁹. Valutando le abitudini dietetiche di 4.807 soggetti senza precedenti cardiovascolari, il Rotterdam Study¹⁰, in un follow-up quasi decennale, ha rilevato che un'elevata assunzione quotidiana di vitamina K2 (>32 mg) è risultata correlata ad una significativa minore incidenza sia di severe calcificazioni aortiche (OR 0.48) che di morte cardiovascolare (OR 0.43) rispetto ai soggetti carenti di tale oligoelemento. Analoghe evidenze sono state prodotte successivamente in popolazioni più ampie ma, trattandosi sempre di studi osservazionali basati su questionari dietetici, le conclusioni sono ancora lontane da una possibile applicazione clinica, costituendo invece un promettente filone di studio.

Un altro spunto di ricerca riguardante la genesi della CAVS, rappresenta l'utilizzo dei chelanti dei fosfati, classicamente utilizzati nei pazienti con in-

sufficienza renale severa per abbattere i livelli sierici di fosfato, poiché tale valvulopatia è caratterizzata dalla deposizione valvolare di cristalli di fosfato di calcio e studi in vitro hanno dimostrato la capacità dei fosfati di attivare mediatori osteogenetici in cellule muscolari lisce¹¹.

Infine, l'analisi dettagliata degli aspetti istologici delle calcificazioni aortiche disponibili in letteratura ha portato Bertazzo et al.¹² a derivarne spunti sulla gestione clinica. La tipologia dei cristalli di calcio identificati nella CAVS appare infatti particolarmente difficile da dissolvere, suggerendo di concentrare gli sforzi sulle strategie di prevenzione, piuttosto che nel tentativo di ottenere un qualche grado di regressione delle lesioni valvolari.

Nel complesso, le evidenze disponibili fanno comprendere come la CAVS rappresenti un processo degenerativo attivo, nel quale intervengono processi in gran parte sovrapponibili all'aterosclerosi ma con alcune caratteristiche peculiari, quali una precoce calcificazione ed il tipo di cristalli di calcio, tali da differenziare questa patologia sia nella storia naturale che nella risposta a strategie terapeutiche.

Studi epidemiologici sui fattori di rischio predisponenti alla CAVS

Il primo studio epidemiologico sufficientemente numeroso volto alla ricerca di fattori clinici correlati allo sviluppo di CAVS è stato il Cardiovascular Health Study pubblicato nel 1997, coinvolgente 5.201 soggetti di età ≥ 65 anni, nei quali la sclerosi valvolare aortica era presente nel 26% e la CAVS nel 2%¹³. La patologia valvolare aortica è risultata correlata in maniera indipendente dall'età (per ogni incremento di decade Odds Ratio [OR] 2.18), sesso maschile (OR 2.03), fumo attivo (OR 1.35), storia di ipertensione arteriosa (OR 1.23) e dislipidemia (lipoproteina(a): OR 1.23; LDLc: OR 1.12), analogamente a quanto riportato per la patologia aterosclerotica. Gli Autori sottolineano che solo la metà dei pazienti con patologia degenerativa aortica mostra una significativa coronaropatia associata, avanzando l'ipotesi che esistano altri fattori di rischio che giocano un ruolo altrettanto significativo nello sviluppo della degenerazione valvolare aortica.

Fox et al.¹⁴ hanno indagato il ruolo di biomarker infiammatori sistemici, quali la proteina C-reattiva e l'interleuchina-6, nello sviluppo di CAVS in una coorte di 2.683 partecipanti dello studio Framingham, riscontrando un'associazione la cui significatività tuttavia si perde dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo un ruolo causale cumulativo di questi ultimi.

Per ricercare una possibile correlazione tra sindrome metabolica o diabete mellito e la presenza di calcificazioni della valvola aortica, Katz et al.¹⁵ hanno analizzato i dati della Tomografia Computerizzata (TC) cardiaca di una coorte multietnica di 6.780 pazienti di età media 62 anni partecipanti al Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Le calcificazioni della valvola aortica sono risultate significativamente più frequenti tra i soggetti con sindrome metabolica o diabete mellito sia di sesso maschile (Rischio Relativo [RR] rispettivamente 1.7 e 1.75) che femminile (RR rispettivamente 1.45 e 2.12). Nonostante i numerosi limiti metodologici, in primo luogo le differenze basali nei diversi gruppi e l'esclusione a priori di pazienti con precedenti cardio-

vascolari, questo studio ha evidenziato un'associazione indipendente significativa di diabete mellito e sindrome metabolica con la degenerazione valvolare aortica.

Per meglio indagare i fattori di rischio alla base della CAVS emersi dagli studi precedenti, Yan et al. hanno recentemente pubblicato un ampissimo studio osservazionale di coorte analizzando i dati di 1.120.000 soggetti di ≥ 65 anni con anamnesi cardiovascolare negativa provenienti dai database delle assicurazioni sanitarie in Ontario, seguendoli con un follow-up medio di 13 anni, dal 2002 al 2015, e valutando l'incidenza di ricoveri secondari a CAVS sintomatica o trattamento chirurgico/percutaneo della valvulopatia¹⁶. In questo intervallo temporale l'incidenza di CAVS è stata dell'1.9% ed è risultata correlata all'aumentare dell'età (ogni 10 anni Hazard Ratio [HR] 1.71), alla presenza di ipertensione (HR 1.71), diabete mellito (HR 1.4) e dislipidemia (HR 1.17), mentre il sesso femminile è risultato protettivo (HR 0.67). Il rischio di incidenza di CAVS è inoltre risultato essere incrementale in relazione alla presenza di un numero maggiore di fattori di rischio (1 fattore di rischio HR 1.73, due HR 2.3, tre HR 2.7) e alla durata di esposizione a ipertensione e diabete mellito. Infine, all'analisi multivariata diabete mellito, ipertensione e dislipidemia sono risultati correlati in maniera indipendente all'incidenza di CAVS e cumulativamente sono apparsi responsabili di circa un terzo dei casi di CAVS nell'intera popolazione. Per la sua larga prevalenza, l'ipertensione in particolare è risultata essere la prima responsabile di questa patologia. Gli Autori concludono suggerendo l'ipotesi che un'intensa correzione dei fattori di rischio coronarici, oltre a ridurre gli eventi cardiovascolari possa come effetto associato limitare o ritardare la patologia degenerativa aortica.

Lindman¹⁷, nell'editoriale di accompagnamento, evidenzia la necessità di ampi studi di intervento che dimostrino nella realtà clinica l'efficacia del controllo dei fattori di rischio cardiovascolari non solo nel prevenire la CAVS ma anche nel modificarne favorevolmente la prognosi, sottolineando tuttavia la mancanza di dati di sicurezza ad esempio dello stretto controllo dei valori pressori in questo setting clinico.

Un recente lavoro ha analizzato l'incidenza di CAVS in un'ampia popolazione di 71.817 pazienti con anamnesi negativa per patologie cardiovascolari, iscritti nel 1997 in database svedesi, nei quali venivano riportate le misure antropometriche¹⁸. La valutazione delle cause di ricovero e morte nei successivi 15 anni ha consentito di evidenziare 1.297 casi di CAVS, la cui incidenza è risultata statisticamente più frequente nei pazienti con obesità (rispetto ai normopeso HR 1.24 per Body Mass Index [BMI] 25-29.9 e HR 1.81 per BMI ≥ 30) ed aumentata circonferenza addominale (HR 1.30 per circonferenza ≥ 102 cm nei maschi e ≥ 88 cm nelle donne). Questo legame potrebbe essere almeno in parte conseguenza di ipertensione, diabete e dislipidemia che spesso si associano al sovrappeso, ma l'associazione con CAVS rimane significativa anche dopo l'esclusione dei soggetti con queste patologie. Gli Autori concludono che complessivamente sovrappeso ed obesità concorrano a generare il 10.8% dei casi di CAVS, suggerendo che strategie di popolazione volte a diminuire il peso corporeo potrebbero determinare una riduzione complessiva dell'incidenza di questa patologia.

L'editoriale di accompagnamento di Mathieu e Arsenault¹⁹ sottolinea il probabile ruolo di mediatori derivati dal tessuto adiposo nel favorire l'insor-

genza ed aumentare la velocità di progressione della CAVS, favorendo l'infiammazione e la mineralizzazione dei tessuti valvolari. Viene inoltre ipotizzato che l'incremento della sopravvivenza e l'ambiente "obesogenico" della società occidentale potranno favorire un inevitabile progressivo incremento del burden di CAVS.

Il collegamento tra obesità e sviluppo di CAVS è verosimilmente secondario alla produzione da parte del tessuto adiposo di mediatori promuoventi infiammazione e mineralizzazione della valvola aortica, quali ad esempio l'autotaxina (AFX), una lisofosfolipasi secreta sia dalle cellule interstiziali valvolari che dalle cellule adipose, risultata un predittore indipendente della comparsa di CAVS²⁰.

Studi di intervento per la prevenzione della CAVS

Nell'ipotesi di poter prevenire la progressione di CAVS sono stati disegnati e condotti studi clinici che hanno valutato l'efficacia della terapia ipolipemizzante orale.

Nel 2005 Cowell et al.²¹ hanno pubblicato un piccolo studio coinvolgente 155 pazienti con stenosi valvolare aortica calcifica randomizzati 1:1 in doppio cieco a ricevere atorvastatina 80 mg o placebo e seguiti con ecocardiogramma e TC cardiaca con un follow-up mediano di 25 mesi. Nonostante una differenza significativa nei valori di colesterolo LDL (gruppo atorvastatina LDL medio 63 mg/dl; gruppo placebo LDL medio 130 mg/dl) non si sono riscontrate variazioni significative né dell'incremento del gradiente trans-valvolare aortico ($p=0.95$) né nella progressione delle calcificazioni valvolari aortiche ($p=0.93$). Gli Autori concludono che un trattamento ipolipemizzante intensivo non rallenta né tantomeno arresta la progressione della stenosi valvolare aortica calcifica, ma non escludono che un follow-up più lungo o un minor grado di degenerazione aortica avrebbero potuto portare a risultati differenti. Auspicano infine uno studio di maggiore numerosità con coinvolgimento di una popolazione in una fase iniziale di malattia, poiché l'ipercolesterolemia potrebbe rappresentare unicamente un trigger iniziale di un processo degenerativo la cui successiva progressione dipende per la maggior parte da altri meccanismi.

Successivamente, in un più ampio studio, Rossebø et al.²² hanno randomizzato 1.873 pazienti asintomatici con CAVS da lieve a moderata ed anamnesi negativa per patologie cardiovascolari o diabete mellito a ricevere l'associazione di simvastatina 40 mg ed ezetimibe 10 mg o placebo, confrontando l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ricovero per angina instabile, scompenso cardiaco, sostituzione valvolare aortica, by-pass aorto-coronarico, angioplastica coronarica e stroke non emorragico) in un follow-up medio di 52 mesi. L'associazione dei farmaci ipolipemizzanti, pur avendo dimezzato i valori basali di colesterolo LDL rispetto al placebo, non ha determinato alcuna differenza nell'incidenza dell'endpoint primario composito ($p=0.59$), né dell'intervento di sostituzione valvolare aortica ($p=0.97$). Come prevedibile, l'associazione statina-ezetimibe rispetto al placebo ha confermato l'effetto favorevole nel ridurre cumulativamente gli eventi ischemici cardiovascolari ($p=0.02$), guidati primariamente dalla riduzione degli interventi di rivascolarizzazione chirurgica miocardica. Gli Autori concludono che l'associazione di simvastatina con ezetimibe non

rallenta la progressione di CAVS da lieve a moderata in pazienti asintomatici, ribadendo l'ipotesi che si debba probabilmente intervenire in una fase più precoce del processo degenerativo e sottolineando come l'esclusione dallo studio dei pazienti con severa ipercolesterolemia per consentire eticamente il confronto con placebo possa aver mitigato gli effetti benefici di questa strategia terapeutica.

In accordo con gli studi precedenti, una successiva metanalisi di 4 studi clinici randomizzati controllati con placebo coinvolgente in totale 2.334 pazienti, ha confermato l'inefficacia della terapia ipolipemizzante orale nel rallentare la progressione di CAVS, prevenire la chirurgia valvolare aortica o ridurre la mortalità cardiovascolare²³.

In considerazione del suo ruolo nelle fasi precoci del processo patogenetico, la lipoproteina(a) rappresenta un promettente target terapeutico. Per valutare gli effetti di una riduzione della lipoproteina(a), i cui livelli non sono modificati dalle statine, è in corso uno studio pilota randomizzato che valuterà l'efficacia di niacina a lento rilascio nel ridurre la progressione di aterosclerosi o stenosi aortica lieve verso forme più severe²⁴.

L'assenza di risultati favorevoli degli studi clinici con statine nel rallentare la progressione di CAVS può conseguire sia ad un trattamento troppo tardivo per ottenere una reversibilità delle lesioni aortiche sia ad un ruolo del colesterolo di minor impatto per la genesi di CAVS rispetto ad altri fattori eziopatogenetici, come evidenziato dallo studio epidemiologico di Yan et al.¹⁶. È verosimile che CAVS e coronaropatia mostrino differente risposta alle strategie terapeutiche poiché determinano eventi clinici attraverso differenti meccanismi, la progressiva calcificazione con riduzione dell'area valvolare nel primo caso e la rottura di placca con fenomeni trombotici sovrapposti nel secondo caso. Ne risulta che una terapia in grado di stabilizzare le placche coronariche non abbia effetti clinici sulla progressiva calcificazione valvolare.

L'ipotesi di rallentare o prevenire la progressione di CAVS agendo sul metabolismo del calcio è alla base di uno studio pilota in divenire che testerà l'efficacia di sevelamer, un chelante del fosforo, nel rallentare la progressione di stenosi valvolare aortica lieve o moderata in pazienti adulti (età tra 18 e 90 anni) senza severa insufficienza renale, valutando in ciascun soggetto i livelli sierici di fosfato dopo 6 settimane di terapia a due diversi dosaggi del farmaco e confrontandoli con quelli rilevati dopo un analogo periodo di assunzione di placebo²⁵.

Conclusioni

La CAVS è una patologia la cui incidenza appare in progressiva crescita nel mondo occidentale e consegue ad un processo attivo con numerose analogie con l'aterosclerosi. Le evidenze derivate da studi epidemiologici hanno individuato numerosi fattori di rischio per la CAVS, in primo luogo ipertensione arteriosa, sesso maschile, ipercolesterolemia, fumo, obesità e diabete mellito (tab. I). Nonostante l'evidenza di correlazione con l'ipercolesterolemia, i trial clinici randomizzati condotti per dimostrare l'efficacia della terapia ipocolesterolemizzante con statine, anche con aggiunta di ezetimibe, hanno fallito nel ridurre la progressione di CAVS, tanto che tale strategia terapeutica è considerata di classe III (da non attuare) nelle Linee Guida sulle valvulopatie

Tabella 1 - Fattori clinici associati con la stenosi valvolare aortica.

- Età avanzata	- Obesità
- Sesso maschile	- Adiposità addominale
- Componente genetica	- PCR e interleuchina-6
- Iperensione arteriosa	- Iperomocisteinemia
- Fumo di sigaretta	- Deficit vitamina K
- Ipercolesterolemia familiare	- Insufficienza renale
- Elevati livelli di LDL e lipoproteina(a)	- Calcio sierico elevato
- Ipertrigliceridemia	- Fosfati sierici elevati
- Diabete mellito	- Osteoporosi
- Sindrome metabolica	- Storia di irradiazione mediastinica

AHA/ACC²⁶ e non costituisce oggetto di raccomandazione nelle recenti Linee Guida sulle valvulopatie ESC/EACTS 2017²⁷. Al contrario la strategia di controllo dei valori pressori, in primo luogo con ace-inibitori e sartani, rappresenta la terapia ottimale in questa categoria di pazienti (classe IC)²⁶. Pur in assenza di studi clinici di intervento, è verosimile che la prevenzione del sovrappeso e dell'obesità, in particolare quella addominale, possa costituire una misura efficace per la prevenzione della CAVS. Analogamente, il trattamento ottimale dell'ipertensione e del diabete costituiscono interventi preventivi efficaci. Future strategie terapeutiche dovranno probabilmente focalizzarsi sul trattamento delle lesioni aortiche in una fase più precoce del processo patogenetico per bloccare o ritardare l'evoluzione del processo degenerativo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Egeboorn GW, Schimer H, Heggellund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromso study. *Heart* 2013; 99:396-400
- 2) D'Arcy JL, Coffey S, Loudon MA, et al. Large-scale community echocardiographic screening reveals a major burden of undiagnosed valvular heart disease in older people: the OxVALVE Population Cohort Study. *Eur Heart J* 2016; 37:3515-22
- 3) Bostrom K, Watson KE, Horn E, Wortham C, Herman IM, Demer LL. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993; 91:1800-09
- 4) Coffey S, Cox B, Williams MJ. The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:2852-61
- 5) Weiss RM, Ohashi M, Miller JD, Joung SG, Heistarl DD. Calcific aortic valve stenosis in old hypercholesterolemic mice. *Circulation* 2006; 114:2065-9
- 6) Thanassoulis G, Campbell CY, Owens DS et al. Genetic associations with valvular calcification and aortic stenosis. *N Engl J Med* 2013; 368:503-12
- 7) Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G, et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005; 96:747-9
- 8) Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386:78-81
- 9) Jiang X, Tao H, Quiu C, et al. Vitamin K2 regression aortic calcification induced by warfarin via Gas6/Axl survival pathway in rats. *Eur J Pharmacol* 2016; 786:10-8

- 10) *Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, et al.* Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004; 134:3100-5
- 11) *Jono S, McKee MD, Murray CE, et al.* Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87:E10-7
- 12) *Bertazzo S, Gentleman E.* Aortic valve calcification: a bone of contention. *Eur Heart J* 2017; 38:1189-93
- 13) *Stewart BF, Siscovick D, Lind BK et al.* Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol* 1997; 29:630-4
- 14) *Fox CS, Guo CY, Larson MG, et al.* Relations of inflammation and novel risk factors of valvular calcification. *Am J Cardiol* 2006; 97:1502-5
- 15) *Katz R, Wong ND, Kronmal R, et al.* Features of the metabolic syndrome and diabetes mellitus A.S. Predictors of aortic valve calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2006; 113:2113-9
- 16) *Yan AT, Koh M, Chan KK, et al.* Association between cardiovascular risk factors and aortic stenosis. The CANHEART Aortic Stenosis Study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1523-32
- 17) *Lindman BR.* Aortic stenosis. Moving from treatment to prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1533-35
- 18) *Larsson SC, Wolk A, Hakansson N, Back Magnus.* Overall and abdominal obesity and incidental aortic valve stenosis: two prospective cohort studies. *Eur Heart J* 2017; 38:2192-7
- 19) *Mathieu P, Arsenault BJ.* CAVD: Civilization Aortic Valve Disease. *Euro Heart J* 2017; 38:2198-2200
- 20) *Nsaibia MJ, Mahmut A, Boulanger MC, et al.* Autotaxin interacts with lipoprotein(a) and oxidized phospholipids in predicting the risk of calcific aortic valve stenosis in patients with coronary artery disease. *J Intern Med* 2016; 280:509-17
- 21) *Cowell SJ, Newby DE, Prescott RJ, et al.* A randomized trial of intensive lipid-lowering therapy in Calcific aortic stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352:2389-97
- 22) *Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, et al.* Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis (SEAS). *N Engl J Med* 2008; 359:1343-56
- 23) *Teo KK, Corsi DJ, Tam JW, Dumesnil JG, Chan KL.* Lipid lowering on progression of mild to moderate aortic stenosis meta analysis of the randomized placebo-controller clinical trials on 2,344 patients. *Can J Cardiol* 2011; 27:800-8
- 24) *Thanassoulis G.* Early aortic valve lipoprotein(a) lowering trial (EAVaLL). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02109614>
- 25) Prevention of aortic stenosis pilot trial. *ISRCTN17365679 DOI 10.1186/ISRCTN17365679*
- 26) *Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al.* 2014 AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:e57-185
- 27) *Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al.* 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017; 38:2739-88