

Klinik Araştırma

Aort ve Mitral Kapak Darlığının Koroner Kalsiyum Skorlama Tekniği Kullanılarak Koroner Arter Hastalığı ile İlişkinin Araştırılması

Uzm.Dr. Serkan GÖKASLAN*, Yrd.Doç.Dr. Savaş ÇELEBİ**, Uzm.Dr. İbrahim KOCAOĞLU***
Doç.Dr. Murat VURAL****, Uzm.Dr. Çiğdem GÖKASLAN****, Doç.Dr. Özlem ÖZCAN ÇELEBİ*

Öz

Amaç: Klinik ve histopatolojik çalışmalar, koroner arterde mevcut olan kalsiyum miktarı ile aterosklerotik koroner arter hastalığı arasındaki yakın ilişkiyi desteklemektedir. Ayrıca koroner arter hastalığı ile mitral anüler kalsifikasyonun ortak etyolojiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Biz bu çalışmamızda mitral kapak darlığı ve aort kapak darlığı ile koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skoru kullanarak araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya aort kapak darlığı olan 28 hasta (ortalama yaş $64 \pm 9,45$ yıl), mitral kapak darlığı olan 23 hasta (ortalama yaş $58 \pm 12,23$ yıl) ve 18 sağlıklı birey dahil edildi (ortalama yaş $60 \pm 7,27$ yıl).

Bulgular: Aort kapak darlığı grubundaki koroner kalsiyum skorunun, kontrol grubundan yüksek olduğu ($p < 0,05$); mitral kapak darlığı grubu ile kontrol grubu arasında ise koroner kalsiyum skoru açısından anlamlı fark olmadığı saptandı ($p > 0,05$).

Sonuç: Bu çalışmada aort darlığı olan hastalarda koroner kalsiyum skoru kontrol grubundan yüksek iken; mitral kapak darlığı olan hastalarda böyle bir ilişki olmadığı bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Aort kapak darlığı, Mitral kapak darlığı, Koroner kalsiyum skorlama, Koroner arter hastalığı

Investigation of the Relationship Between Coronary Artery Disease and Aort and Mitral Valve Stenosis by Using Coronary Calcium Scoring Technique

Abstract

Objective: Clinical and histopathological studies support the close relationship between the amount of calcium present in the coronary arteries and atherosclerotic coronary artery disease. In addition, coronary artery disease and mitral annular calcification (MAC) is thought to have a common etiology. In our study, we investigated the relationship between mitral valve stenosis and aortic valve stenosis and coronary artery disease by using the coronary artery calcium score.

Material and Method: We studied 28 patients with aortic valve stenosis (mean age 64 ± 9.45 years), 23 patients with mitral valve stenosis (mean age 58 ± 12.23 years) and 18 healthy subjects (mean age 60 ± 7.27 years).

Results: The coronary calcium score in aortic valve stenosis group was higher than the control group ($p < 0.05$), and there was no statistically significant difference between coronary artery calcium score in the mitral valve stenosis group and the control group ($p > 0.05$).

Conclusion: The coronary calcium score in patients with aortic stenosis was higher than the control group, while there was no such relationship in patients with mitral valve stenosis.

Keywords: Aort valve stenoses, Mitral valve stenosis, Coronary calcium score, Coronary artery disease

* Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara. ** TOBB Ekonomi ve Teknoloji Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Ankara. *** Aydın Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Aydın. **** Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyoloji Kliniği, Ankara.

Yazışma Adresi: Özlem Özcan Çelebi, Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara
e-posta: drozlemoz79@yahoo.com

Geliş Tarihi: 24.01.2017 Kabul Tarihi: 31.03.2017

Giriş

Koroner arter duvarında izlenen kalsiyum, koroner ateroskleroz plağı ile ilişkili olup aterosklerozun bir göstergesidir. Koroner arter hastalığı olasılığı, ateroskleroz ile ya-

kın ilişkili olduğundan, koroner arter kalsiyum miktarı ve dağılımının saptanması, kardiyovasküler hastalık riskini önceden belirlemede önemli ipuçları vermektedir. Geçmişte kalsifik aort darlığının, aort kapağının yaşla-

doğru orantılı olarak yıpranma ve aşınmasına bağlı olduğu düşünülmüştü. Ancak günümüzde dejeneratif veya senil tip olarak adlandırılan kalsifik aort darlığının basit bir yıpranma süreci olmadığı ve tıpkı ateroskleroz gibi inflamatuvar bir süreç olabileceği düşünülmektedir. Kalsifik aort kapak darlığı olan hastalarda, kapak özellikleri ile aterosklerotik risk faktörleri ve ateroskleroz arasında bağımsız anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.¹

Mitral kapak darlığının (MD) nedeni hemen her zaman akut romatizmal ateştir. Seyrek görülen diğer nedenler arasında konjenital mitral darlığı, büyük vegetasyonlar, mitral anülüsünün masif kalsifikasyonu ve tümörler sayılabilir. Koroner arter hastalığı ile mitral anüler kalsifikasyonun (MAK) ortak etyolojiye sahip olabileceği ilk olarak otopsi çalışmalarında bildirilmiştir.² MAK ile koroner arter hastalığı ilişkisi, klinik olgular üzerinde sadece bir çalışmada değerlendirilmiş ve patolojik çalışmalarını destekleyen sonuçlar elde edilmiştir.³

Çalışmalarda hem kalsifiye mitral kapak darlığının hem de kalsifiye aort kapak darlığının aterosklerotik süreçle ilişkili olabileceğini düşündüren bulgular mevcuttur. Biz çalışmamızda bu verilerin ışığında mitral darlığı ve aort darlığı olan hastalarda koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skoru kullanarak değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Ağustos 2009 - Ekim 2009 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğine herhangi bir kardiyak semptom ile başvuran ve yapılan ekokardiyografik incelemede aort darlığı olan 28 hasta, mitral darlığı olan 23 hasta ve kapak hastalığı olmayan 18 sağlıklı birey dahil edildi.

Bilinen koroner arter hastalığı olanlar, bilinen serebrovasküler hastalığı veya periferik arter hastalığı olanlar, konjenital kalp kapak hastalığı olanlar, renal yetersizliği ve bilinen paget hastalığı veya kalsiyum metabolizmasını etkileyen hastalığı veya ilaç kullanımı olan bireyler ve atriyal fibrilasyonu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların kardiyovasküler risk faktörlerini ve komorbiditeleri içeren ayrıntılı medikal hikaye alındı. Boy, kilo ve bel çevresini de içeren ayrıntılı fizik muayene yapıldı. Tüm hastaların kan basıncı yatar pozisyonda cıvalı sfingmomanometre ile ölçülmüştür. Korotkoff I ve V fazları sistolik ve diastolik kan basınçlarını belirlemek için esas alındı. Üç ardışık ölçümün ortalaması klinik kan basıncı olarak kabul edilmiştir.

Hastanemiz bilimsel araştırmalar değerlendirme kurulu tarafından 2010-022 karar numarası ile etik kurul onayı ve tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

Ekokardiyografik İnceleme

Ekokardiyografik değerlendirme Vingmed US System Vivid 7 marka ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Hastaların ekokardiyografik incelemesi sol supin pozisyonda standart parasternal uzun ve kısa aks, apikal 4 ve apikal 2 boşluk görüntüleriyle yapıldı. Ekokardiyografik ölçümler M-mod, iki boyutlu ekokardiyografi ve doppler ekokardiyografi ile yapıldı.

Ölçümler en az 3 ortalama alınarak yapıldı. Parasternal uzun aks görüntülerde sol atriyum çapı ölçüldü. Apikal dört boşluk incelemede sol ventrikül sistol sonu, sol ventrikül diyastol sonu hacimler ve ejeksiyon fraksiyonu Modifiye Simpson tek düzlem metodu kullanılarak ölçüldü. M-mod traselerden sol ventrikül çapları, inter-ventriküler ve sol ventrikül posterior duvar kalınlıkları ölçüldü.

Planimetrik mitral kapak alanının hesaplamasında, parasternal kısa aks incelemede mitral kapak ucundan geçen kesitler kullanıldı. Diyastolik maksimum kapak orifis alanı taranarak ölçüldü. Mitral in-flow akımla aynı yönde CW doppler kayıtları yapıldı ve elde edilen trase-den; ortalama transmitral basınç gradiyenti, erken diyastolik akım dalgasının basınç yarılanma zamanı (PHT) ile mitral kapak alanı ölçüldü.

Ölçülen mitral kapak alanı 1,6-2 cm² olan ve mitral ortalama gradiyenti <5 mmHg olan hastaların mitral kapak darlığı hafif, kapak alanı 1-1,5 cm² ve mitral ortalama gradiyenti 5-10 mmHg ise orta ve kapak alanı 1,0 cm² ve altında, mitral ortalama gradiyenti >10 mmHg olanlar ise ciddi mitral kapak darlığı hastası olarak sınıflandırıldı.

Hastaların parasternal uzun eksenden arka duvar, apikal dört boşluktan septal ve yan duvar, apikal iki boşluktan ön ve alt duvar renkli doku Doppler görüntüleri alındı, apikal beş boşluk pozisyonundan aort kapak üzerine CW- Doppler ile aortik TVI, maksimal ve ortalama gradiyentler alındı, sol ventrikül çıkış yolu (LVOT) üzerinden puls wave (PW)- Doppler ile LVOT TVI alındı. Parasternal uzun aks görüntülerden aort kapağın septum ve mitral kapağın anterior yaprakçığına birleşme noktalarından sol ventrikül çıkış yolu (SVÇY) çapı ölçüldü, sol ventrikül papiller kas hizasında M-mod kesitinden inter-

ventriküler septum (IVS), arka duvar (AD), sol ventrikül diastolik çapı (SVDC), sol ventrikül sistolik çapı (SVSC) ve ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı, sol atriyum ve çıkan aortanın sistol sonu ve diastol sonu çapları ile sol atriyal fraksiyonel kısalma (FS) oranı $[FS\% = (SA \text{ diastol sonu çapı} - SA \text{ sistol sonu çapı}) / SA \text{ diastol sonu çapı} \times 100]$ ölçüldü. Sinüs ritminde olan hastaların bütün ölçümler ardışık 3 siklusun ortalaması alınarak hesaplandı. Aort kapak alanı akımların süreklilik denkleminde (Aort kapak alanı = $(SVÇY \text{ çapı})^2 \times 0,785 \times (SVÇY \text{ TVI}) / (\text{Aort kapak TVI})$) göre hesaplandı.

Çok kesitli bilgisayarlı tomografiyle kalsiyum skorlaması

Çalışmamızda mitral darlığı ve aort darlığı ile koroner arter hastalığı ilişkisini incelerken koroner arter hastalığını saptamada hızlı, etkin, non-invazif ve kontrast madde kullanılmayan bir yöntem olan çok kesitli bilgisayarlı tomografi eşliğinde koroner kalsiyum skorumla yöntemini kullandık. Çok kesitli bilgisayarlı tomografi incelemesi, EKG monitörizasyonu eşliğinde 16-kesitli bilgisayarlı tomografi cihazı ile yapıldı (Aquilion 16 system, Toshiba Medical Systems Corporation, Japan). Kalp hızı dakikada 75 atım/dk'nın üzerinde olan ve kontrendikasyon olmayan hastalara, kalp hızını düşürmek için tetkikten 2 saat önce oral 50-100 mg metoprolol tartarat verildi. Kalsiyum skor tetkiki için kullanılan teknik parametreler: kV: 120, mAS: 400, kesit kalınlığı: 3mm, detektör kolimasyonu: 4x3mm, masa hızı: 12 mm/rotasyon idi. Hasta supin pozisyonda yatar iken alınan skenogram üzerinden aort kökünden tüm kalbi içerecek şekilde plan yapıldı. EKG tetiklemeli olarak, kontrast madde kullanılmadan ve nefes tutmalı aksiyel planda görüntüler elde edildi. R-R intervalinin %75'de elde edilen aksiyel ham kesit görüntüleri iş istasyonuna yüklendi. Ölçümler 130 HU ve üzeri dansitenin hesaba katıldığı Agatston skorlamasına göre kantitatif olarak yapıldı.

Arter traseleri üzerinde kalsifik alanları içine alacak şekilde kursor yardımıyla manuel çizim yapıldıktan sonra programda otomatik olarak skor ölçümü yapıldı. Sol ana koroner arter (LMCA), sol anterior inen koroner arter (LAD), sirkumfleks arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA) için ölçülen kalsiyum skor toplamı total kalsiyum skoru olarak belirlendi.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin analizi SPSS 15.0 istatistik paket programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler değerlendirilirken frekans dağılımları, ortalamaları, standart sapmaları, yüzde değerleri ve çapraz tablolar kullanılmıştır. Kategorik karşılaştırmalar, ki-kare veya Fisher'in kesin testi kullanılarak yapılmıştır. Araştırmada, gruplar arasında fark olup olmadığını karşılaştırmak için Student's t testi, One-Way ANOVA ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Çoklu karşılaştırmalarda, gruplar arasında fark bulunduğu durumlarda, farkın hangi gruplar arasında olduğunu bulmak için Tukey HSD testi uygulanmıştır. İhtimali (P) $\alpha=0.05$ 'ten küçük olan değerler önemli ve gruplar arasında fark vardır şeklinde, büyük olan değerler önemsiz ve gruplar arasında farkın olmadığı şeklinde kabul edilmiştir.

Bulgular

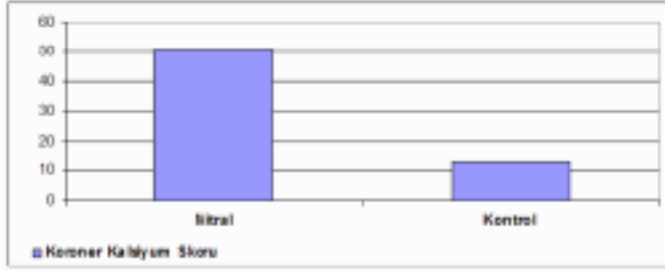
Çalışmaya toplam 69 olgu alındı. Çalışma popülasyonunun gruplara göre demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri tablo 1'de karşılaştırılmıştır.

Mitral darlığı grubunda koroner kalsiyum skoru ortalaması $50,55 \pm 115,73$ iken kontrol grubunda $12,72 \pm 16,16$ idi ($p=0,144$) (Şekil 1). Aort kapağı darlığı olan grupta koroner kalsiyum skoru kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek idi ($309,43 \pm 541,80$ 'e $12,72 \pm 16,16$, $p=0,007$) (Şekil 2).

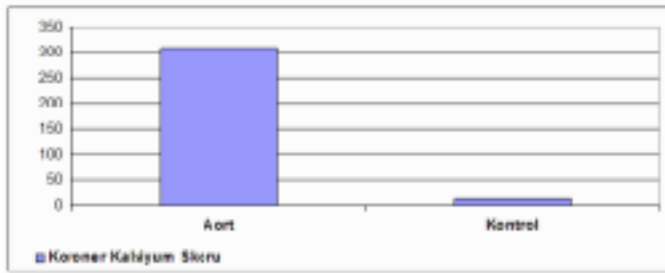
Tablo 1: Çalışma grubunun özellikleri

	Grup I Mitral Darlığı (n=23)	Grup II Aort Darlığı (n=28)	Grup III Kontrol (n=18)	p değeri
Yaş (yıl)	58,43±12,21	64,43±9,45	60,50±7,27	0,101
SKB (mmHg)	128±12	125±10,79	124±8	0,106
Cinsiyet (kadın%)	91,30	35,71	38,89	-
OTG (mmHg)	6,32±3,21	20,26±12,26	-	-
SSÇ (cm)	2,82±0,55	2,98±0,93	2,31±0,32	0,684
DSC (cm)	4,79±0,55	4,91±0,71	4,48±0,28	0,053
EF (%)	64,18±3,02	63,07±13,69	67,11±2,03	0,090

SKB: Sistolik kan basıncı, OTG: Ortalama transvalvular gradiyent, SSÇ: Sol ventrikül sistol sonu çapı, DSC: Diyastol sonu çapı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu



Şekil 1: Koroner kalsiyum skorunun mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu ile karşılaştırılması



Şekil 2 : Aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skorunun karşılaştırılması

Tartışma

Koroner arter hastalığının (KAH) tanısında kalsiyum skoruyla önemli bir tanı aracıdır. 16 çalışmanın değerlendirildiği bir meta analizde, KAH tespit etmede koroner kalsiyum skoruyla tanınan hastaların alınıldığı bir çalışmada Agatston tarafından bir skorlama sistemi geliştirilmiş, total koroner kalsiyum skorunun sıfır olması durumunda önemli KAH ihtimalinin %5'in altında olduğu, 400'ün üzerinde olması durumunda ise >%90 ihtimalle en azından bir damarda önemli darlık olduğu tespit edilmiştir.⁵ Pozitif koroner kalsiyum skoru, koroner arter hastalığına dair önemli bir ipucu verir; skor ile orantılı olarak majör koroner olay gelişme riski artar; ikincil korunma gereğini işaret eder ve diğer veriler ile birlikte koroner arterlerin yapı ve fonksiyonlarına ilişkin daha ileri bilgiler sağlayan incelemelere ihtiyaç bulunduğunu gösterebilir.⁶

Koroner arter hastalığı ile kalp kapaklarında kalsifikasyonun ortak etyolojiye sahip olabileceği ilk olarak otopsi çalışmalarında iddia edilmiştir.² Bu çalışmalarda temel olarak koroner ateroskleroz patogenezinde rol alan köpük hücrelerin sadece koroner arterlerin endotelinde değil, aortik küspislerin aortik yüzeyinde, mitral kapak posterior leafletin ventriküler yüzünde bulunması benzer etyolojiye sahip olabileceklerini düşündürmüştür.

Köpük hücrelerinin, zamanla büyüyerek metabolik ihtiyaçlarının artması ve bu ihtiyacın karşılanamaması durumunda bu hücrelerde dejenerasyon ve kalsifikasyon oluşması bu hücrelerin görüldüğü bölgelerde kalsifikasyon oluşumunun nedeni olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca transözofageal ekokardiyografi ile yapılan çalışmalarda aortik aterom plakları ile KAH'ın birlikteliği gösterilmiştir.⁷ Mitral anular kalsifikasyon (MAK) saptanan olgularda, yapılan otopsi incelemelerinde koroner arterlerde aterosklerotik daralmaların ve kalsifiye plakların görülmesi MAK ve KAH'ın ortak etyolojiye sahip olduğunu düşündürmüştür ve yapılan bir klinik çalışmanın sonuçları da bunu destekler nitelikte olmuştur.³

Bu verilerden yola çıkarak biz çalışmamızda mitral kapak darlığı ve koroner arter hastalığı ilişkisini koroner kalsiyum skoru kullanarak araştırdık. Çalışmamızda mitral kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında koroner kalsiyum skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Bizim bulgularımız mitral kapak darlığı ve ateroskleroz ilişkisinin araştırılmasında daha önceki çalışma sonuçlarını desteklememektedir.

Tarihsel olarak kalsifik aort kapak darlığının, aort kapağının yaşlanmayla yıpranma ve aşınmasına bağlı olduğu düşünülür ve dejeneratif veya senil tip olarak adlandırılırdı. Ancak günümüzde bu anlayış değişmeye başlamış olup klinik çalışmalar, kalsifik aort kapak hastaları ile aterosklerotik risk faktörleri ve ateroskleroz arasında bağımsız anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Stewart ve ark.'nın⁸ çalışmalarında aort kapak sklerozu ve stenozu ile aterosklerozun benzer risk faktörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Ayrıca aort kapak darlığıyla, ateroskleroz arasında histopatolojik olarak benzerlikler bulunmuştur.⁹⁻¹⁰ Mekanik stres veya diğer faktörlerin yaprakçık endotelinde bozulmaya yol açması başlangıç lezyonu olup, ilerleyen aşamalarda bu patofizyolojik süreçte genelde köpük hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler eşlik eder. Ayrıca sürecin evresinden bağımsız olarak subendotelial lipid ve lipoproteinler birikimi ve kalsiyum depolanması mevcuttur. Bu süreç aterom plağının oluşumuyla oldukça benzerdir. Ailesel hiperkolesterolemisi hastalığı için homozigot gen taşıyan hastalarda sıklıkla erken koroner arter hastalığının yanında genellikle önemsenmeyen aort kapak hastalığı da mevcuttur. Bu hastalarda aort kapak yaprakçıklarında kalınlaşma ve hareket kısıtlılığı ve sonuçta aort kapağında daralmaya neden olan lipid infiltrasyonu gösterilmiştir. Hayatlarının ikinci dekadından önce konjenital olarak normal tri-

leaflet kapağı olan hastalarda bu bulguların saptanması aort darlığıyla, ateroskleroz arasındaki patofizyolojik benzerliğini desteklemektedir.¹¹ Arorow ve ark.'nın¹² aort kapak darlığı olan veya olmayan iki grupta yeni koroner olay sıklığını araştırdığı çalışmalarında aort kapak darlığı olan grupta, olmayan gruba göre yeni koroner olay gelişme riski 1,8 kat yüksek bulunmuştur. Bu bulgular, kapak kalsifikasyonun sistemik aterosklerotik sürecin bir göstergesi olduğu hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda aort kapak darlığı grubu ve kontrol grubu arasında, koroner kalsiyum skoru yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p<0,05$). Bulgularımız, aort kapak darlığı ve ateroskleroz ilişkisi bakımından literatürdeki çalışmalarla benzer olup, aort kapak darlığı ve koroner arter hastalığına yol açan ate-

roskleroz arasındaki ilişkiyi destekler niteliktedir. Aynı ilişkinin mitral kapak darlığı grubunda gözlenememesinin nedeni, mitral kapak darlığı oluşumunun etyopatogenezinde, romatizmal kapak hastalığı ve buna ikincil oluşan mitral kapak darlığın en sık neden olup, koroner arter hastalığı ve ateroskleroz ile ilişkili olduğu öne sürülen mitral anüler kalsifikasyon ve buna bağlı mitral kapak darlığı gelişmesinin oldukça nadir bir durum olması olabilir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, hasta sayımızın az olmasıydı. Bir diğer kısıtlılık ise koroner arter hastalığını değerlendirmede kalsiyum skorlama testinin kullanılmamasıydı. Koroner arter hastalığı için direkt bilgi verebilecek çok kesitli bilgisayar tomografisi tercih edilebilirdi.

Kaynaklar

1. Mazzone A, Venneri L, Berti S. Aortic valve stenosis and coronary artery disease: pathophysiological and clinical links. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2007;8:983-9.
2. Roberts WC. The senile cardiac calcification syndrome. *Am J Cardiol* 1986;58:572-4.
3. Adler Y, Herz I, Vaturi M, et al. Mitral annular calcium detected by transthoracic echocardiography is a marker for high prevalence and severity of coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 1998;82:1183-6.
4. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, et al. American College of Cardiology/American Heart Association expert consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-40.
5. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827-32.
6. Mieres JH, Makaryus AN, Redberg RF, Shaw LJ. Noninvasive cardiac imaging. *Am Fam Physician* 2007;75:1219-28 .
7. Adler Y, Zabarski RS, Vaturi M, et al. The association between mitral annulus calcium and aortic atheroma as detected by transesophageal echocardiographic study. *Am Cardiol* 1998;81:784-6.
8. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:630-4
9. 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.
10. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163-8.
11. Kawaguchi A, Miyatake K, Yutani C, et al. Characteristic cardiovascular manifestation in homozygous and heterozygous familial hypercholesterolemia. *Am Heart J* 1999;137:410-8.
12. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol* 1999;83:599-600.