

BOALA MITRALĂ MIXOMATOASĂ: ÎN CĂUTAREA UNOR SOLUȚII NOI

Nadejda Sapojnic¹ – cercet. șt. superior,

Angela Bîtcă¹ – cercet. șt.,

Alexandru Carauș¹ – dr. hab. șt. med., prof. cercet.,

Mihaela Carauș² – medic rezident cardiologie

¹ Institutul de Cardiologie, Dept. Hipertensiuni arteriale

² Spitalul Clinic de Recuperare Iași, Secția Recuperare Cardiovasculară

tel. 022256192, sapojnic_nadia@yahoo.com

Rezumat

Boala mitrală mixomatoasă (BMM) este cea mai frecventă afecțiune valvulară. Prezentarea clinică este variabilă și depinde de grosimea cupelor mitrale, gradul de prolaps și starea cordajelor. Studiile experimentate au modificat conceptul despre mecanismele celulare responsabile de dezvoltarea BMM și au sugerat că hipercolesterolemia ar putea contribui la inițierea/perpetuarea alterării valvulare prin activarea Lrp5 receptorilor. În absența unui tratament medicamentos eficient, corecția chirurgicală este unica opțiune în cazul instalării regurgității mitrale severe, dar alegerea momentului optim pentru intervenție rămâne a fi un subiect controversat. Astfel, sunt necesare studii extensive care ar stabili rolul factorilor de risc tradiționali în dezvoltarea BMM și ar stabili exact timing-ul tratamentului chirurgical.

Cuvinte-cheie: boala mitrală mixomatoasă, tratament chirurgical.

Summary. Myxomatous mitral valve disease: looking for a new solutions.

The myxomatous mitral valve is the most common form of valvular heart disease. The clinical presentation of myxomatous mitral valve disease varies between valve thickness, degree of leaflet prolapse and the presence or absence of flail leaflets. The experimental models have changed the concept of cellular mechanisms responsible for myxomatous mitral valve disease's development and suggested that hypercholesterolemia could contribute to the initiation /perpetuation of valvular alteration by activating Lrp5 receptors. In the absence of effective medical therapy, surgical correction is the only option in the case of severe mitral regurgitation, but the timing of surgical valve repair remains a controversial subject. Thus, extensive studies are needed that would establish the role of traditional risk factors in the development of myxomatous mitral valve disease and would establish the optimal timing of surgical treatment.

Key words: myxomatous mitral valve disease, surgical treatment.

Резюме. Миксоматозная болезнь митрального клапана: поиск новых решений.

Миксоматозная болезнь митрального клапана является наиболее распространенным заболеванием клапанов сердца. Клиническая картина болезни варьирует и зависит от толщины митральных створок, степени пролапса и состояния клапанного аппарата. Экспериментальные модели изменили концепцию клеточных механизмов, ответственных за развитие болезни, и предположили, что гиперхолестеринемия может способствовать инициации / прогрессированию изменения клапанов, активируя рецепторы Lrp5. В отсутствие эффективной медицинской терапии, хирургическая коррекция является единственной опцией в случае тяжелой митральной регургитации, но

оптимальное время для вмешательства остается спорным. Таким образом, необходимы обширные исследования, которые бы установили роль традиционных факторов риска в развитии болезни миксоматозных митральных клапанов и определяли бы оптимальное время хирургического лечения.

Ключевые слова: миксоматозная болезнь митрального клапана, хирургическое лечение.

Generalități

Boala mitrală mixomatoasă (BMM) este o patologie cardiacă valvulară frecventă, fiind întâlnită la 0,6- 2,4% din populație, astfel având o incidență mai înaltă comparativ cu valva aortică bicuspidă [1, 2]. În esență, boala mitrală mixomatoasă se referă clinic la modificările morfopatologice care pot afecta valva mitrală într-un continuum de la degenerescența fibroelastică la boala Barlow și care poate determina prolaps de valvă mitrală (PVM) [3]. Din punct de vedere morfologic boala mitrală mixomatoasă se caracterizează printr-o degenerare fibromixomatoasă cu acumulare de mucopolizaharide și degenerarea collagenului la nivelul foițelor valvulare mitrale [3, 4]. Clasic, BMM se manifestă prin PVM și constă în deplasarea uneia sau a ambelor părți ale valvei în atriu (peste 2 mm) pe parcursul mezosistolei. Ecocardiografic această afecțiune se caracterizează printr-o deplasare sistolică a foițelor valvulare îngroșate la nivelul atrului stâng în timpul sistolei ventriculare (cel mai frecvent este implicată valva posterioară) [3,5,6,7]. Insuficiența VM mixomatoasă este cea mai frecventă indicație pentru corecția chirurgicală a patologiei valvulare [4]. Anterior se considera că acest proces era un fenomen degenerativ pasiv, dar elucidarea mecanismelor moleculare responsabile pentru leziunile valvulare și rolul factorilor de risc cardiovasculari tradiționali au schimbat conceptul referitor la această condiție patologică.

Descifrarea mecanismelor celulare responsabile de leziunile valvulare ar putea furniza informații adiționale referitoare la înțelegerea mai exactă a acestei afecțiuni și ar permite stratificarea riscului în această populație de pacienți [1,5]. De obicei, PVM este frecvent stabilit în baza auscultării ciclului cardiac cu detectarea unui sau mai multor clicuri și/sau a unui suflu în mezosistolă. În cardiologia clinică, stabilirea diagnosticului de PVM și momentul corijării chirurgicale a defectului valvular este unul din cele mai provocatoare și controversate subiecte și asta pentru că ghidurile societății europene de cardiologie (ESC) [8] și cele americane (AHA) [9,10] definesc diferit criteriile de monitoring și timing-ul intervenției chirurgicale. Datorită creșterii duratei de viață și sporirea prevalenței BMM, regurgitarea mitrală cronică (MR) este depistată la fel de frecvent precum și stenoza de valvă aortică. La nivel global, MR moderată sau severă este depistată la 1,7% din populație și peste

9,3% din persoane cu vârsta mai mare de 75 ani [1].

Ecocardiografia este metodaimagistică de elecție pentru aprecierea morfologiei și severității regurgitării mitrale în boala mixomatoasă. Dincolo de aspectele diagnostice ale ecocardiografiei, rolul acesteia a devenit și mai crucial în înțelegerea mecanismelor fiziopatogenetice și luarea deciziei despre timing-ul corecției chirurgicale valvulare. Complexitatea MR, simptomatologia clinică, datele ecocardiografice și hemodinamice ale pacientului sunt forțele motrice principale în evaluarea cuprinzătoare a pacientului pentru a obține rezultate clinice optime. Acest review va ajuta translarea mecanismelor moleculare de dezvoltare a DMM în aspectele practice, utilizate în activitatea clinică, pentru o stratificare exactă a riscului cardiovascular și alegerea momentului optim de tratament chirurgical.

Clasificarea regurgitării mitrale din prolaps de valvă mitrală de etiologie mixomatoasă

Ecocardiografia este metoda clasică de evaluare diagnostică a PVM/MR. Modul 2D și 3D este deosebit de utilă deoarece permite vizualizarea cuspelelor mitrale și poziționarea lor față de inelul mitral. Îngroșarea cuspelelor valvulare > 5 mm și deplasarea acestora în raport cu inelul mitral > 2 mm indică prolapsul clasic al valvei mitrale. Prolapsul clasic de VM poate fi subdivizat în 2 categorii, în dependență de punctul de coaptare a vârfurilor cuspelelor mitrale: simetrică-punctul de coaptare este comun pentru ambele cuspe; asimetrică- una din cuspe este dislocată asimetric față de cealaltă spre atriu stâng. Pacienții cu coaptare asimetrică sunt susceptibili spre deteriorare severă a funcției VM cu posibilă ruptură de chordaje. În funcție de modificările structurale valvulare, tipul de joncțiune către inelul mitral și prezența unor concavități, PVM se calcifică în câteva subtipuri (fig.1) [11].

Forma familială primară de PVM reprezintă o entitate cu transmitere autosomal dominantă cu penetranță identică pentru ambele sexe [12]. Formele primare de PVM se întâlnesc în unele afecțiuni ale țesutului conjunctiv, precum sd. Ehler-Danlos, sd. Marfan, pseudoxanthoma elasticum și osteogenesis imperfecta [2]. PVM non-familial include degenerescența mixomatoasă a VM cu un grad variabil de modificări patologice, de la o ușoară subțiere a cuspelelor determinată de deficiența de structuri fibroelastice până la îngroșarea severă și billowing-ul cu sau fără ruptură de cordaje [2]. Prezentarea clinică tipică este

dominată de dispnee, astenie și palpitații, iar tabloul ecocardiografic sugestiv PVM permite stadializarea și stratificarea procesului patologic cu necesitatea examinărilor ulterioare extensive a pacientului, pentru a facilita decizia clinicistului și cardiocirurgului în vederea alegerii strategiei optime de tratament și momentului optim de corecție chirurgicală a patologiei valvulare.

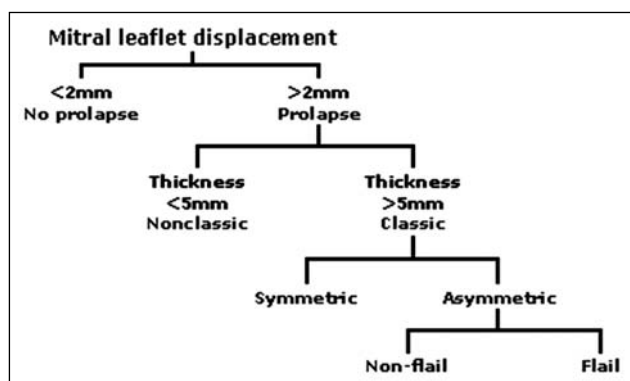


Fig. 1. Clasificarea prolapsului de valvă mitrală

Timing-ul de reparare a VM

Ghidurile internaționale de management al valvulopatiilor (ACC/AHA, ESC) definesc în mod diferit momentul de corecție chirurgicală a insuficienței VM [8,9,10], servind drept ținte ale numeroaselor discuții. Strategiile curente de tratament stipulează monitorizarea clinică și ecocardiografică a pacienților cu BMM. Odată cu dezvoltarea simptomelor severe, indicația pentru repararea chirurgicală VM obține clasa I de recomandări. Ghidurile europene și americane desemnează momentul optim pentru intervenție chirurgicală în baza severității regurgitării și intensității simptomelor, dar nu și a morfologiei VM (prezența/absența rupturii de cordaje VM). Prezența sau absența simptomelor în tabloul clinic la această categorie de pacienți a devenit criteriul definitoriu, care separă ghidul elaborat de AHA de cel al ESC. În SUA, pacienții asimptomatici vor obține clasa IIA de indicații (în favoarea reparării precoce a patologiei valvulare), în timp ce în Europa un astfel de pacient va fi clasificat la clasa II B de indicații (eficacitate și utilitate mai puțin stabilită, datele acumulate mai puțin pledează în favoarea corecției chirurgicale precoce). Timing-ul corecției chirurgicale a insuficienței mitrale este un subiect controversat în continuă evoluție. Totuși, datele acumulate pe parcursul ultimilor decenii au determinat o tendință de a supune acești pacienți tratamentului chirurgical precoce în cazul dezvoltării unei regurgități mitrale severe, chiar înainte de apariția simptomelor.

Timing-ul de intervenție în ruptură de cordaje VM

The Mitral Regurgitation International Database [13] a inclus 2097 pacienți cu ruptură de cordaje de VM (1980-2004) și nu a demonstrat diferențe statistice semnificative în reducerea incidenței mortalității precoce și insuficienței cardiace cu debut recent (0,9% pentru chirurgia precoce vs 0,9% pentru tratament medicamentos) între cele 2 strategii pe un termen de 3 luni. În contrast, rata supraviețuirii pe termen lung a fost mai înaltă în lotul de pacienți supuși tratamentului chirurgical precoce (86 vs 69% pe termen de 10 ani; $p < 0,001$), asociate cu reducerea mortalității pe termen de 5 ani cu 52,6% ($p < 0,001$). Astfel, datele statistice finale au concluzionat că efectuarea unei corecții chirurgicale precoce a rupturii de cordaje de VM comparativ cu managementul medical s-a asociat cu o supraviețuire de durată mai înaltă și un risc mai redus de dezvoltare a insuficienței cardiace, dar fără a influența rata apariției fibrilației atriale recent instalate.

Rezultatele poziției expectative în BMM

Unul din cele mai importante studii, care a publicat datele stocate de către European Valve Center, a diferențiat eficiența strategiilor de monitoring versus corecție chirurgicală și momentul optim pentru tratament invaziv. Autorii studiului au demonstrat că monitorizarea pacienților asimptomatici cu BMM pură [14] a fost eficientă, susținând strategiile conservative la această categorie de pacienți. Totodată, studiul nu a notat diferențe semnificative statistice privind pronosticul pacienților cu BMM cu și fără ruptură de cordaje VM. Ghidul ESC recomandă monitorizarea riguroasă a simptomelor, dimensiunilor ventriculului stâng și modificările statutului clinico-hemodinamic.

Mecanismele celulare ale BMM

Datele extensive acumulate în ultimele decenii au modificat conceptul fiziopatogenetic și molecular de dezvoltare al patologiilor valvulare, și în special, al BMM. Dacă anterior se considera că acest specific fenotip este determinat de un proces pasiv de degenerescență a structurilor valvulare, la moment este demonstrată implicarea unor mecanisme celulare active. Leziunile mixomatoase valvulare sunt determinate de activarea miofibroblaștilor [15] cu inițierea formării intravalvulare a cartilajului și îngroșarea progresivă a cuspelelor VM. Deși modificările au fost descrise inițial doar la nivelul foitelor valvulare, în special la nivelul marginii libere, prin creșterea în dimensiuni a stratului spongios, dar și de acumularea la acest nivel a unor agregate formate din trombe și fibrină, date recente au demonstrat afectarea în boala mitrală mixomatoasă a întregului aparat valvular mitral: inel mitral, cordaje tendinoase și mușchi papilari [3]. Dacă la pacienții cu regurgitare mitrală is-

chemică forma inelului se modifică o dată cu apariția ischemiei și incompetenței valvulare, în boala mitrală mixomatoasă modificările inelului pot preexista apariția regurgitării mitrale semnificative, dezvoltându-se din ce în ce mai mult conceptul că prolapsul de valvă mitrală este și o boală a inelului mitral [3]. Inelul mitral nu are o formă fixă de-a lungul ciclului cardiac, ci este o structură dinamică care își modifică forma. În timpul sistolei, la subiectul normal inelul se dilată, atinge cele mai mari valori în diastolă și prezintă ulterior o contracție presistolă [3]. De asemenea inelul prezintă și o mișcare de foldare-defoldare, până în mezosistolă, accentuându-și forma de șa și crescând practic înălțimea inelului, iar ulterior devenind din nou mai plat [3]. La pacienții cu BMM inelul mitral se dilată în timpul sistolei [3].

Factorii de risc tradiționali pentru bolile cardiovasculare sunt comuni cu cei ce favorizează dezvoltarea BMM. Corelarea dintre nivelele sporite de colesterol seric și afectare valvulară mitrală a fost descrisă pentru prima dată la un copil de 7 ani cu dislipidemie familială și modificări aterosclerotice de valvă mitrală. Pentru a confirma ipoteza care face conexiune între hipercolesterolemie și activarea fibroblaștilor, s-a recurs la modele experimentale. Astfel, iepurii de laborator expuși unei diete bogate în lipide timp de 6 luni au dezvoltat regurgitate mitrală semnificativă, modificări histologice sugestive aterosclerozei și proliferării celulare la nivel de VM. Modelele

experimentale tratate cu atorvastatină au demonstrat o ameliorare a indicilor morfo-funcționali ai VM [16].

În pofida creșterii prevalenței și incidenței patologiilor valvulare, mecanismele celulare care mediază aceste procese nu au fost încă elucidate. Studiile experimentale pe modele animale au demonstrat că expresia proteinei reglatoare a matricei osoase în valva aortică și vasculatură sunt reglate de proteina cuplată LDL receptorului - low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (Lrp5) [17, 18]. În prezența unei hipercolesterolemii are loc activarea Lrp5 (un co-receptor al familiei de receptori pentru LDL), iar acestea s-ar crede că ar juca un rol important în inițierea formării țesutului osos scheletic prin cuplarea cu Wnt glicoproteina și activarea b-cateninei cu inducerea formării osoase (figura 2). La nivel uman, studiul a definit mecanismul degenerescenței valvei mitrale, cauzat de diferențierea osteogenică secundară activării Lrp5 receptorilor la nivelul valvelor afectate. Studiile descriptive au demonstrat elementele fundamentale responsabile de calcificarea valvei aortice, inclusiv expresia osteoblaștilor, proliferarea celulară și ateroscleroza, iar aliniul valvei mitrale- acumularea glicozaminoglicanilor, expresia anormală a proteoglicanilor și colagenului. Cele mai importante anomalii fenotipice relevate de acest studiu, au fost formarea de țesut cartilaginós în valva mitrală mixomatoasă și țesut osos în valva aortică calcificată.

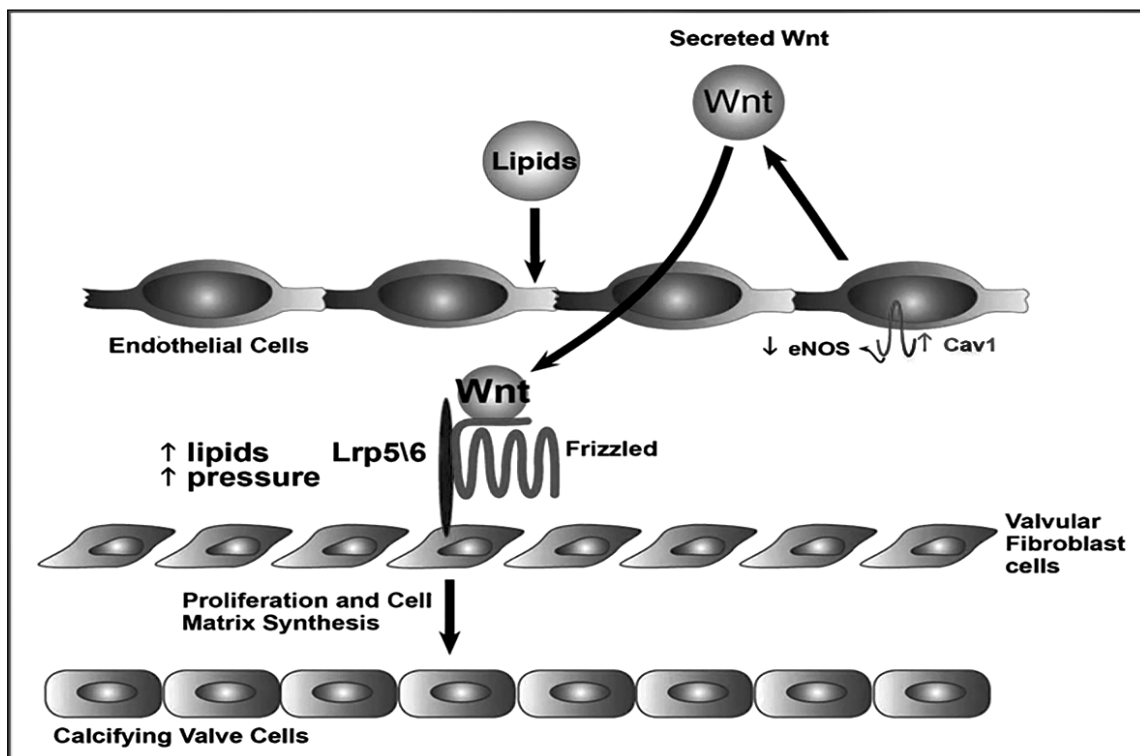


Fig. 2. Schematic for the mechanism of Lrp5/6 in Canonical Wnt Activation
 . Reproducere din sursă [17]

De menționat, că dezvoltarea afecțiunilor valvulare are loc preponderent la nivelul părților stângi ale inimii, exprimându-se la nivelul valvei aortice prin calcificare, iar la nivelul valvei mitrale- prin degenerare mixomatoasă. Teoria LDL density- pressure ar furniza o explicație științifică a acestui fenomen (figura 3).

Această teorie a emis ipoteza, conform căreia expresia fenotipică a afectării valvulare este determinată de diferențele de presiune intracardiace. Presiunile normale intracavitare cresc de la nivelul atrului drept spre ventriculul drept, atrul stâng și în final, ating valori maxime în ventriculul stâng. Deoarece Lrp receptorul mai joacă un rol important și în mecanismul mecanostatic, prezența presiunilor ridicate la nivelul valvei aortice determină excitarea lor și expresia fenotipului osteoblastic cu sinteza țesutului osos. La nivelul valvei mitrale, presiunea este suficientă pentru a activa expresia unui fenotip condrogenic cu producerea țesutului cartilajinos. În prezența hipercolesterolemiei, lipidele se cupleză cu receptorul Lrp 5/6 cu activarea căii canonice, dar presiunea mai înaltă la nivelul valvei aortice orientează receptorul Lrp5 spre sinteza de țesut osos. La nivelul inelului mitral presiunile sunt ușor mai ridicate comparativ cu presiunile de la nivelul cuspelor, aceasta fiind suficient pentru direcționarea mecanismului mecanostat spre osteosinteză și calcificarea inelului mitral. Deci, teoria explică diferențele în afectarea fenotipică valvulară ca răspuns la diferențele de presiune. În pofida prezenței sistemice a hipercolesterolemiei, presiunea redusă de la nivelul valvelor situate în cavitățile drepte ale inimii nu poate activa mecanismul mecanostat, astfel

aceste valve nu suferă de procesele de calcificare sau degenerare.

Este bine cunoscut faptul, că BMM se complică frecvent cu ruptură de cordaje VM. Totuși, mecanismul responsabil rămâne a fi un subiect controversat. Microscopia structurală și ultrastructurală a chordae tendinae a relatat alterări la nivel de sinteză și depozitare a colagenului și elastinei, dezorganizarea fibrelor de colagen și ruptura fibrelor, acumularea proteoglicanilor și transformarea celulară spre fenotipul miofibroblastic. Degenerarea cordajelor este segmentară, dar implicând toate grupurile de cordaje. Astfel, tratamentul chirurgical corijează doar leziunile vizibile la nivel de chordae tendinae, iar dezvoltarea complicațiilor tardive postprocedurale ar fi determinate de alterarea structurală microscopică și de caracterul perpetuant al procesului degenerativ.

Concluzie

BMM este o afecțiune complexă care necesită o evaluare diagnostică extensivă și monitoring minuțios. La moment nu există nici un tratament medicamentos eficient, care ar stagna progresia BMM către insuficiență mitrală. Odată cu dezvoltarea regurgitației mitrale severe, unicul tratament eficient este cel chirurgical, dar alegerea momentului optim pentru intervenție rămâne a fi un subiect controversat. În prezent în Europa se derulează un studiu multicentric larg cu implicarea numeroaselor servicii de chirurgie vasculară, intitulat Dutch AMR și care vizează stabilirea unor criterii exacte care ar defini momentul optim pentru corecție chirurgicală a RM severe. Noile modalități de ecocardiografie au up-gradat înțelegerea

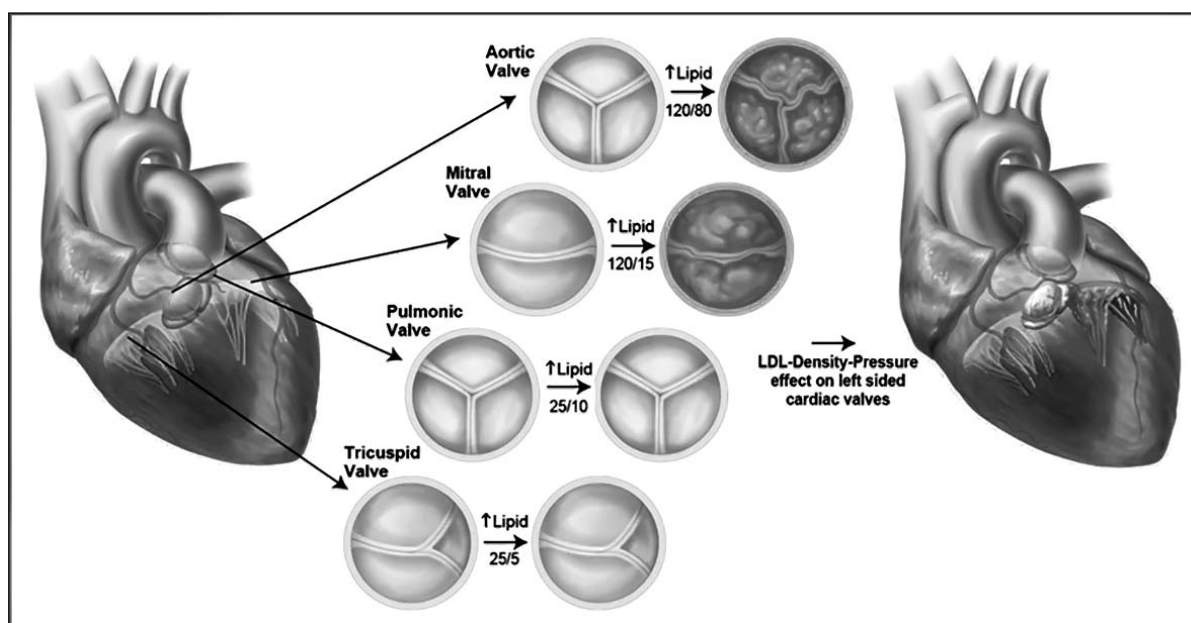


Fig. 3. LDL-density-pressure theory
Reproducere din sursă [18]

mecanismelor de regurgitare valvulară și istoricul natural al patologiei valvulare, iar metodele cantitative de apreciere a hemodinamicii transvalvulare vor furniza informații suplimentare utile în stratificarea riscului și alegerea momentului oportun pentru corecția chirurgicală a patologiei valvulare. Activarea Lrp5 receptorilor ca răspuns la presiunea excesivă și hipercolesterolemie, induce formarea de cartilaj la nivelul cuspelor VM. Și dacă factorii de risc cardiovasculari tradiționali ar fi responsabili de inducerea unor modificări degenerative a VM la o subpopulație de pacienți fără predispoziție genetică către BMM, atunci măsurile de prevenție primară ar putea fi o opțiune eficientă în această categorie de pacienți.

Bibliografie

1. Rajamanna N. M. *Myxomatous mitral valve disease: from bench to bedside: LDL density-pressure regulates Lrp5*. *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2014, 12(3), pp. 383–392.
2. O'Rourke R. A., Bailey S. R. *Mitral valve prolapse syndrome*. *The Heart.*, 2004, 68, pp. 1695–706.
3. Gurzun Maria-Magdalena. *Modificările morfologice ale aparatului valvular mitral în regurgitarea mitrală mixomatoasă*. Rezumatul tezei de doctorat.
4. Pellerin D., Breker S., Veyrat C. *Degenerative mitral valve disease with emphasis on mitral valve prolapse*. *Heart.*, 2002, 88, pp. 20–28.
5. Iung B., Vahanian A. *Epidemiology of valvular heart disease in the adult*. *Nat Rev Cardiol.*, 2011, 8, pp. 162–72. [PubMed: 21263455].
6. Delling F., Vasan R. *Epidemiology and pathophysiology of mitral valve prolapse: new insights into disease progression, genetics and molecular basis*. *Circulation.*, 2014, 129, pp. 2158–2170.
7. Sutton M., Weyman. *Mitral valve prolapse prevalence and complication. An ongoing dialogue*. *Circulation.*, 2002, 106, pp. 1305–1307.
8. Baumgartner H., Falk V., Vahanian A., Bax J. et al. *Guidelines on the management of valvular heart disease: the task force on the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology*. *European Heart Journal*, 2017, vol. 38, Issue 36, pp. 2739–2791. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx391>
9. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery, American Society of Echocardiography, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, and Society of Thoracic Surgeons*. *Circulation.*, 2017, 000, e000–e000. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000503.
10. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. *2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines*. *J Am Coll Cardiol.*, 2017, 11, 70(2), pp. 252–289. doi: 10.1016/j.jacc.2017.03.011.
11. Playford, David, Weyman, Arthur. *Mitral valve prolapse: time for a fresh look*. *Reviews in Cardiovascular Medicine*, 20012, 2, pp. 73–81. PMID 12439384.
12. Freed L. A., Acierno J. S. Jr., Dai D. et al. *A locus for autosomal dominant mitral valve prolapse on chromosome 11p15.4*. *Am J Human Genet.*, 2003, 72, pp. 1551–9. [PubMed: 12707861].
13. Suri R. M., Vanoverschelde J. L., Grigioni F. et al. *Association between early surgical intervention vs watchful waiting and outcomes for mitral regurgitation due to flail mitral valve leaflets*. *JAMA*, 2013, 310, pp. 609–16. [PubMed: 23942679] [The most recent study assessing the timing of surgical valve repair.].
14. Rosenhek R., Rader F., Klaar U. et al. *Outcome of watchful waiting in asymptomatic severe mitral regurgitation*. *Circulation.*, 2006, 113, pp. 2238–44. [PubMed: 16651470]
15. Rabkin E., Aikawa M., Stone J. R. et al. *Activated interstitial myofibroblasts express catabolic enzymes and mediate matrix remodeling in myxomatous heart valves*. *Circulation.*, 2001, 104, pp. 2525–32. [PubMed: 11714645].
16. Lazaros G., Toutouzas K., Drakopoulou M. et al. *Aortic sclerosis and mitral annulus calcification: a window to vascular atherosclerosis?* *Expert Rev Cardiovasc Ther.*, 2013, 11, pp. 863–77. [PubMed: 23895030].
17. Rajamanna N. M. *The role of lrp5/6 in cardiac valve disease: experimental hypercholesterolemia in the apoe^{-/-}/lrp5^{-/-} mice*. *J Cell Biochem.*, 2011, 112, pp. 2987–91. [PubMed: 21678468].
18. Rajamanna N. M. *The role of lrp5/6 in cardiac valve disease: LDL-density-pressure theory*. *J Cell Biochem.*, 2011, 112, pp. 2222–9. [PubMed: 21590710].