

Сердце и возраст (часть II): клинические проявления старения

Акашева Д. У., Плохова Е. В., Стражеско И. Д., Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва, Россия

Старение – процесс закономерный и неизбежный, ухудшающий качество жизни и сокращающий ее продолжительность. Сердце с возрастом также претерпевает ряд изменений, которые снижают его компенсаторные возможности и способствуют развитию болезни. Такие изменения структуры и функции сердца, наблюдаемые в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), принято относить к возрастным. Однако, учитывая высокую распространенность ССЗ у пожилых людей, определить истинное старение сердца

трудно. В данном обзоре выделен ряд субклинических состояний, которые часто наблюдаются у пожилых людей.

Ключевые слова: старение, возрастные изменения, ремоделирование миокарда, сократительная функция сердца.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2013; 12 (4): 86-90
Поступила 21/06–2013

Принята к публикации 02/07–2013

Heart and age (Part II): clinical manifestations of ageing

Akasheva D.U., Plokhova E.V., Strazhesko I.D., Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.
State Research Centre for Preventive Medicine. Moscow, Russia

Ageing is an inevitable process which affects quality of life and reduces life expectancy. Age-related cardiac changes reduce compensatory reserves of the heart and accelerate the disease development. Such changes in cardiac structure and function, observed in the absence of cardiovascular disease (CVD), are considered age-related. However, taking into account the high prevalence of CVD in the elderly, it is problematic to define the

genuine cardiac ageing. This review discusses a range of subclinical cardiac conditions which are common in older people.

Key words: ageing, age-related changes, myocardial remodelling, cardiac contractility.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2013; 12 (4): 86-90

Изменения в структуре и функции сердца у пожилых людей, наблюдаемые в отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), считают следствием влияния возраста. В литературе возрастные изменения сердечно-сосудистой системы (ССС) рассматриваются как субклинические состояния, которые могут отражать процесс старения. Пожилые люди с такими изменениями обычно имеют более высокий риск развития ССЗ [1]. Учитывая высокую распространенность ССЗ среди лиц старшего возраста, отличить состояние болезни от проявлений здорового старения сердца зачастую сложно. Клинические проявления ССЗ, их тяжесть и прогноз у пожилых людей будут несколько иными в результате взаимодействия патофизиологических механизмов этих заболеваний и возрастных изменений сердца. Понимание возраст-ассоциированных изменений в сердце важно для улучшения мер профилактики ССЗ на доклинической стадии их развития [2].

Возрастное ремоделирование миокарда

Первоначально результаты исследований по проблеме старения Framingham Study и Балтиморского про-

дольного показали, что с возрастом масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) с поправкой на площадь поверхности тела, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), увеличивается [3]. Однако позже стало ясно, что такая связь была доказана лишь в общей популяции, а в подгруппе лиц без ССЗ увеличения ММЛЖ с возрастом не наблюдалось. В ряде исследований было даже выявлено некоторое снижение ММЛЖ у пожилых людей. По результатам аутопсии вес ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) уменьшались в год на 0,7 г и 0,21 г, соответственно [4]. Позже эти данные были подтверждены при эхокардиографии (ЭхоКГ), а также при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [5, 6].

У здоровых лиц с возрастом, прежде всего, наблюдается увеличение толщины стенок (ТС) ЛЖ без изменения ММЛЖ. Такое ремоделирование принято называть концентрическим. При этом параллельно происходит повышение жесткости сосудистого русла, что способствует росту постнагрузки на миокард и формированию гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ) с увеличением ММЛЖ. Таким образом, нередко описываемое повышение ММЛЖ у пожилых лиц, вероятнее всего, обусловле-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author)

Тел.: 8 (903) 526–44–81

e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru;

ekaterina.naydenko@gmail.com

[Акашева Д. У.* – с. н.с. сотрудник отдела комплексного снижения риска неинфекционных заболеваний, Плохова Е. В. – аспирант отдела, Стражеско И. Д. – к. м.н., в. н.с. отдела, Дудинская Е. Н. – к. м.н., н. с. отдела, Ткачева О. Н. – д. м.н., проф., руководитель отдела].

но экстракардиальным влиянием, а не собственно старением сердца [7].

В процессе возрастного ремоделирования происходит асимметричное увеличение толщины межжелудочковой перегородки (МЖП). При этом толщина свободной стенки ЛЖ изменяется в меньшей степени. У пожилых людей также наблюдается уменьшение длины ЛЖ. В результате такой перестройки с возрастом сердце, как правило, меняет свою форму от эллиптической до сферической. Сдвиг аорты вправо у пожилых людей также способствует этому явлению [8]. Считают, что возрастное ремоделирование претерпевает и левое предсердие (ЛП): происходит дилатация полости и гипертрофия стенок, в большей степени, вследствие диастолической дисфункции ЛЖ [9].

Нарушение сократительной функции миокарда

Систолическая функция

Известно, что глобальная систолическая функция миокарда ЛЖ у здоровых пожилых людей не меняется [10]. У них отсутствуют существенные изменения сердечного выброса (СВ) и ударного объема (УО), а также фракции выброса (ФВ) в покое [11].

Однако в большинстве случаев ассоциированные с возрастом функциональные изменения в сердце проявляются при выполнении физической нагрузки (ФН). Исследования показали, что на пике ФН у пожилых людей отмечается снижение ФВ и СВ. Уменьшение СВ при ФН с возрастом составляет ~ 1,2 л/мин на десятилетие. Эти изменения обусловлены нарушением диастолической функции ЛЖ с повышением давления наполнения ЛЖ, снижением эффективности механизма Франка-Старлинга, хронотропной и инотропной стимуляции β -адренорецепторов сердца, а также повышением жесткости сосудов у пожилых людей [12].

У всех людей, независимо от возраста, в ответ на ФН происходит повышение УО сердца. У молодых людей – за счет значимого прироста ФВ (+11%) без дилатации ЛЖ. В то время как у лиц пожилого возраста УО увеличивается за счет расширения камер сердца и повышения конечно-диастолического объема (КДО) без изменения ФВ (+3%) [13].

Под нарушением систолической функции миокарда, как правило, подразумевают ее снижение. Поэтому считается, что систолическая функция у пожилых людей не страдает. Тем не менее, согласно новым литературным данным, с возрастом в фазу систолы происходит нарушение биомеханики сокращения: изменения “скручивания-раскручивания”, продольная и радиальная деформации миокарда ЛЖ [14]. Метод, позволяющий оценивать такие изменения, получил название спекл-трекинга ЭхоКГ [15]. Возможно, эти субклинические изменения систолической функции ЛЖ появляются задолго до развития диастолической дисфункции [16].

Диастолическая функция

Известно, что с возрастом, в первую очередь, нарушается диастолическая функция миокарда ЛЖ. К 70 годам при ЭхоКГ исследовании трансмитрального кровотока отмечается снижение раннего пассивного диастолического наполнения (волна E) на 50% и увеличение позднего активного диастолического потока (волна A) на 40%. Такие изменения были выявлены у >85%

лиц >70 лет, без ССЗ. Точный механизм развития диастолической дисфункции у пожилых людей пока не ясен [17].

Одним из объяснений возрастных нарушений диастолы может служить уменьшение податливости миокарда ЛЖ. Появление с возрастом в сердце интерстициального фиброза с повышением жесткости миокарда приводит к снижению растяжимости камеры ЛЖ во время его заполнения и появлению диастолической дисфункции [18]. Доказательством тому может служить увеличение с возрастом специфических матричных металлопротеиназ – биомаркеров фиброза и снижение их ингибиторов, что ассоциировано с развитием возрастного ремоделирования сердца и диастолической дисфункции миокарда [19].

Диастолическая функция также зависит от активного расслабления миокарда. Это энергетически зависимый процесс, связанный с активным поступлением ионов кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум (СПР) кардиомиоцита (КМЦ). Перемещение ионов кальция осуществляется с участием специфического кальциевого насоса – Ca^{2+} -АТФ-азы СПР – каналов SERCA (sarco/endoplasmic reticulum Ca^{2+} – АТФ). Было показано, что старение сердца сопровождается снижением активности и количества насосов SERCA, накоплением ионов кальция в цитозоле и замедлением процессов расслабления миокарда [20]. Такие нарушения ведут к увеличению продолжительности сердечного цикла, времени изоволюмического расслабления (ВИВР) и замедлению наполнения ЛЖ кровью. Исследования показали, что уровень SERCA является самым сильным предиктором диастолической дисфункции [21].

Для поддержания адекватного наполнения ЛЖ у пожилых людей наблюдается увеличение сократительной активности ЛП (волны A), что ведет к повышению внутрипредсердного давления, дилатации ЛП и гипертрофии его стенок. Диастолическая дисфункция часто протекает бессимптомно, что затрудняет ее диагностику на ранних стадиях. Единственным проявлением может стать снижение толерантности к физическим нагрузкам (ТФН) [22].

Нарушение диастолы, как правило, предшествует развитию хронической сердечной недостаточности (ХСН) и связано с увеличением риска общей смертности (ОС) у пожилых людей [23]. ХСН преимущественно считают болезнью старения. По данным Framingham Study распространенность ХСН среди населения <50 лет составила <1%, в то время как у лиц >80 лет она достигала 10% [24, 25].

ХСН у пожилых людей протекает с нарушением диастолической функции ЛЖ при сохранной систолической. До 65 лет диастолическая ХСН наблюдалась лишь в 10% случаев, но в >50% случаев в возрасте >65 лет. Развитию диастолической ХСН у пожилых людей способствует высокая распространенность ССЗ. Тем не менее, ~ 45% пожилых пациентов имеют диастолическую ХСН без очевидных причин для ее развития. Предполагают, что в таких случаях развитие ХСН обусловлено возрастными изменениями структуры и функции миокарда ЛЖ. Хотя старение сердца само по себе не всегда приводит к развитию ХСН, но нельзя исключить, что возрастные изменения предрасполагают или снижают порог для проявления ХСН [26].

Восприимчивость, возраст начала и тяжесть течения ХСН значительно отличаются среди пожилых людей. Факторы риска (ФР) ХСН не способны полностью объяснить такую изменчивость. Причиной может стать наличие внутривидовой вариабельности биологического старения, а именно степени укорочения теломер, повреждений дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), накопления конечных продуктов гликирования или окислительного стресса [27].

Было выявлено, что длина теломер короче у пожилых лиц, особенно при наличии ХСН, и зависит от степени ее тяжести [28]. При сравнении данных биопсии миокарда у пожилых людей с дилатацией и гипертрофией миокарда на фоне ССЗ и здоровых лиц того же возраста без выраженных структурных изменений миокарда ЛЖ обнаружено, что КМЦ у последних имели более короткие теломеры и более высокий уровень маркеров клеточного старения — $p16^{INK4}$. Это позволило сделать вывод, что короткие теломеры, связанные с процессами клеточного старения, могут быть признаком развития ХСН, обусловленной не ССЗ, а возрастом [29].

Клапанные нарушения

Возрастные изменения клапанов сердца включают в себя миксоматозную дегенерацию стенок, отложение в них коллагена, а также кальциноз створок и фиброзного кольца. Это приводит к развитию склероза и нарушению их работы. Наиболее частым и клинически значимым в пожилом возрасте является поражение аортального клапана (АК). Склероз АК встречается у 30–80% пожилых людей [30].

Склероз АК не создает препятствий на пути току крови и не имеет клинических проявлений. Однако дальнейшее утолщение и кальцификация створок с возрастом может постепенно привести к аортальному стенозу и обструкции клапана [31].

Пожилые пациенты со склерозом АК имеют повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и смертности [32]. Одно из возможных объяснений этой взаимосвязи может заключаться в сходстве патогенеза склероза/кальциноза АК с атеросклерозом. Кальциноз АК имеет те же ФР, что и ишемическая болезнь сердца (ИБС): возраст, артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия (ГХС), метаболический синдром (МС) и курение, а также сходные с атеросклерозом морфологические особенности: инфильтрация макрофагами и лимфоцитами, отложение липопротеинов, очаги кальцификации [33,34].

Однако вопрос о том, является ли развитие кальциноза АК у пожилых пациентов проявлением атеросклеротического процесса, остается спорным. Выраженный кальциноз АК не всегда сопровождается атеросклерозом коронарных артерий (КА), а попытки индуцировать развитие кальциноза АК через ГХС на животных моделях оказались неудачными [35]. В то же время гипополипидемическая терапия не замедляла прогрессирование кальциноза АК [36].

Недавнее исследование показало, что кальциноз АК не был значимо связан ни с повышением уровня ХС, ни с АГ и др. традиционными ФР ИБС. При этом была выявлена резистентность тромбоцитов к оксиду азота (NO) — ингибитору агрегации тромбоцитов, что, вероятно, привело к повышению риска тромбозов у этих пациентов и, соответственно, к сердечно-сосудистой смертности [37].

При средней частоте сердечных сокращений (ЧСС) 70 уд./мин АК к 70 годам открывается и закрывается, не переставая, >25 млн раз. Не удивительно, что кальциноз АК длительное время считался неспецифическим, дегенеративным процессом, возникающим в результате “возрастного изнашивания” створок АК с пассивным отложением на них кальция. Эта гипотеза за последнее десятилетие претерпела существенные изменения. Установлено, что кальциноз АК — это не пассивное накопление кристаллов кальция, а активный процесс с участием регуляторов кальциевого гомеостаза. Результат этого явления — реконструкция матрицы хряща клапана и накопление в ней остеобластов, что во многом напоминает процесс образования кости. При этом окислительный стресс с образованием аденозинфосфатной кислоты (АФК) играет центральную роль в этом процессе [38].

В ряде исследований дегенеративный стеноз АК был ассоциирован с уменьшением длины теломер, что может указывать на его связь со снижением регенеративного потенциала при старении. Стареющие клетки могут приводить к склерозированию АК за счет нарушения целостности эндотелия и изменения его функций [39].

Среди пожилых людей имеет высокую распространенность недостаточность АК (13–16%). Она, как и стеноз, может быть обусловлена кальцинозом створок и клапанного кольца [40].

Митральный клапан (МК) также подвержен старению. Склероз, кальциноз створок МК и фиброзного кольца являются дегенеративными процессами, связанными с возрастом. Кальциноз МК способен приводить к развитию митрального стеноза и/или недостаточности. Часто сочетается с кальцинозом АК, в связи с чем может иметь нетипичную клиническую картину. Пациенты с кальцинированным МК имеют повышенный риск возникновения мерцательной аритмии (МА), ХСН, сердечно-сосудистых событий (ССС) и смерти. Митральная регургитация — распространенное явление, обусловленное старением сердца. Миксоматозная дегенерация створок МК является основной причиной ее развития. Одышка и усталость могут быть единственными проявлениями митральной недостаточности. Хроническая недостаточность МК — это одно из наиболее распространенных показаний к операции на клапане в старших возрастных группах [41].

Нарушения ритма и проводимости сердца

Процессы старения затрагивают проводящую систему сердца. С возрастом наблюдается увеличение распространенности нарушений ритма и проводимости сердца. В большинстве случаев они являются следствием ССЗ [42], но нередко наблюдаются у пожилых людей и в отсутствие ССЗ. Развитию аритмий способствуют возрастные дегенеративные изменения в проводящих путях сердца. Проявления могут варьировать от субклинических признаков возрастных изменений до клинически выраженных нарушений ритма и проводимости [43].

Старение сердца сопровождается потерей пейсмейкерных клеток в синусовом (СУ) (к 70 годам их остается <10% клеток) и атриоventрикулярном (АВ) узлах, а также отложением в них кальция, коллагеновых волокон и жировой ткани. В связи с этим с возрастом наблюдается снижение максимальной ЧСС при ФН [44]. Максимальная ЧСС при ФН начинает уменьшаться уже с 10-летнего

возраста на 1 уд./мин каждый год, независимо от ССЗ и уровня физической подготовки [45].

Старение сердца часто сопровождается дисфункцией СУ, нарушением проводимости по АВ-узлу, системе Писа-Пуркине. Дисфункция СУ может проявляться синусовой брадикардией, паузами, эпизодами тахи-брадикардии. Пожилые люди, как правило, склонны к развитию симптомной брадиаритмии, требующей имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) [46]. Так, средний возраст пациентов, которым проводилась имплантация ЭКС, составлял 74 года [47].

В ряде опытов было показано, что при старении наблюдается замедление проведения импульсов через АВ-узел [48] и удлинение интервала PR от 159 мс в возрасте 20–35 лет, до 172 мс в ≥ 60 лет [49]. У 8% пожилых людей была найдена АВ-блокада I степени. Значительную роль в возникновении нарушений проводимости при старении сердца могут иметь процессы апоптоза клеток АВ-узла [50].

При старении наблюдается снижение вегетативной регуляции сердца с относительным преобладанием симпатического тонуса над парасимпатическим, а также уменьшение чувствительности СУ к влияниям вегетативной нервной системы (ВНС). Такие изменения способствует снижению вариабельности сердечного ритма (ВСР) с возрастом, что является независимым ФР смерти у пожилых людей [51].

У лиц пожилого возраста при смене положения тела из горизонтального в вертикальное ЧСС увеличивается в меньших пределах, чем у молодых. Также с возрастом уменьшается дыхательная аритмия. Все это отражает снижение парасимпатических влияний на ритм сердца при старении [52].

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее частым нарушением ритма у пожилых людей. Распро-

страненность ФП увеличивается от 0,7% в возрастной группе 50–59 лет до 17,8% у лиц >85 лет [53]. Хотя ФП может развиваться у пациентов без очевидного органического поражения сердца, она все же предполагает наличие изменений электрических свойств КМЦ и перестройку внеклеточного матрикса. Большую роль в появлении ФП играет ремоделирование ЛП при старении [54]. Было показано, что наличие диастолической дисфункции у пожилых пациентов ассоциировано с высоким риском развития ФП. С возрастом рост давления в ЛП и увеличение его объема способствуют возникновению электрической неоднородности миокарда, укорочению эффективного рефрактерного периода, что создает условия для развития фибрилляции [55]. Так, увеличение размера ЛП на каждые 5 мм повышало риск возникновения ФП на 48% [56, 57].

Заключение

Старение сердца – понятие неоднозначное и спорное. Трудно выделить “чистое” старение сердца, учитывая высокую распространенность ССЗ среди пожилых людей. Все описанные выше клинические признаки возрастных изменений сердца могут быть также и проявлениями его болезней. Возможно, сердце, как механизм, в отсутствие заболеваний могло бы работать если не вечно, то многие годы. Тем не менее, изменения в сердце, которые происходят со временем при отсутствии ССЗ, имеют отношение к его старению.

Поскольку старение сердца может служить субстратом для развития болезней, изучение его основных признаков и разработка методов ранней диагностики, возможно, позволят проводить первичную профилактику ССЗ более эффективно, воздействуя на такой не модифицируемый ФР как возраст.

Литература

1. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part I: aging arteries: a “set up” for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–46.
2. Lakatta EG. Age-associated cardiovascular changes in health: impact on cardiovascular disease in older persons. *Heart Fail Rev* 2002; 7 (1): 29–49.
3. Dannenberg AL, Levy D, Garrison RJ. Impact of age on echocardiographic left ventricular mass in a healthy population (the Framingham Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1066–8.
4. Olivetti G, Melissari M, Capasso J, et al. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68: 1560–8.
5. Khouri MG, Maurer MS, El-Khoury Rumbarger L. Assessment of age-related changes in left ventricular structure and function by freehand three-dimensional echocardiography. *Am J Geriatr Cardiol* 2005; 14 (3): 118–25.
6. Nikitin NP, Loh PH, de Silva R, et al. Left ventricular morphology, global and longitudinal function in normal older individuals: a cardiac magnetic resonance study. *Int J Cardiol* 2006; 108 (1): 76–83.
7. Ganau A, Saba PS, Roman MJ, et al. Ageing induces left ventricular concentric remodeling in normotensive subjects. *J Hypertens* 1995; 13: 1818–22.
8. Hees PS, Fleg JL, Lakatta EG, et al. Left ventricular remodeling with age in normal men versus women: novel insights using three-dimensional magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2002; 90 (11): 1231–6.
9. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003; 107: 490–7.
10. Younis LT, Melin JA, Robert AR, et al. Influence of age and sex on left ventricular volumes and ejection fraction during upright exercise in normal subjects. *Eur Heart J* 1990; 11: 916–24.
11. Ruan Q, Nagueh SF. Effect of age on left ventricular systolic function in humans: a study of systolic isovolumic acceleration rate. *Exp Physiol* 2005; 90 (4): 527–34.
12. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (4): 427–34.
13. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, et al. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation* 1994; 89: 1648–55.
14. Takeuchi M, Nakai H, Kokumai M, et al. Age-related changes in left ventricular twist assessed by two-dimensional speckle-tracking imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 1077–84.
15. Helle-Valle T, Crosby J. New Noninvasive Method for Assessment of Left Ventricular Rotation: Speckle Tracking Echocardiography. *Circulation* 2005; 112: 3149–56.
16. van Dalen BM, Soliman OI, Vletter WB, et al. Insights into left ventricular function from the time course of regional and global rotation by speckle tracking echocardiography. *Echocardiography* 2009; 26: 371–7.
17. Schirmer H, Lunde P, Rasmussen K. Mitral flow derived Doppler indices of left ventricular diastolic function in a general population; the Tromso study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1376–86.
18. Burlew BS. Diastolic dysfunction in the elderly – the interstitial issue. *Am J Geriatr Cardiol* 2004; 13: 29–38.
19. Lindsey ML, Goshorn DK, Squires CE, et al. Age-dependent changes in myocardial matrix metalloproteinase/tissue inhibitor of metalloproteinase pro les and broblast function. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 410–9.
20. Dai DF, Santana LF, Vermulst M, et al. Overexpression of catalase targeted to mitochondria attenuates murine cardiac aging. *Circulation* 2009; 119: 2789–97.

21. Little WC, Warner JG, Rankin KM, et al. Evaluation of left ventricular diastolic function from the pattern of left ventricular filling. *Clin Cardiol* 1998; 21: 5–9.
22. Deswal A. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: mechanisms and epidemiology. *Curr Cardiol Rep* 2005; 7 (3): 178–83.
23. Spiecker M. Heart failure in elderly patients. *Exp Gerontol* 2006; 41 (5): 549–51.
24. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121: 951–7.
25. Rich MW. Heart failure in the 21st century: a cardiogeriatric syndrome. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M88–96.
26. Kitzman DW. Diastolic heart failure in the elderly. *Heart Fail Rev* 2002; 7 (1): 17–27.
27. Wong LS, van der Harst P, de Boer RA, et al. Aging, telomeres and heart failure. *Heart Fail Rev* 2010; 15 (5): 479–86.
28. van der Harst P, de Boer RA, Samani NJ, et al. Telomere length and outcome in heart failure. *Ann Med* 2010; 42: 36–44.
29. Chimenti C, Kajstura J, Torella D, et al. Senescence and death of primitive cells and myocytes lead to premature cardiac aging and heart failure. *Circ Res* 2003; 93: 604–13.
30. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1313–4.
31. Freeman RV and Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation* 2005; 111: 3316–26.
32. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341: 142–7.
33. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet* 2006; 3689: 1005–11.
34. Rajamannan NM, Bonow RO, Rahimtoola SH. Calcific aortic stenosis: An update. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 45: 254–62.
35. Drolet MC, Arsenault M, Couet J. Experimental valve stenosis in rabbits. *JACC* 2003; 41: 1211–7.
36. Rosseb A, Pedersen T, Bomanetal K. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–56.
37. Ngo DT, Sverdlov AL, Willoughby SR, et al. Determinants of occurrence of aortic sclerosis in an aging population. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (8): 919–27.
38. Owens DS, Otto CM. Is it time for a new paradigm in calcific aortic valve disease? *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2 (8): 928–30.
39. Kurz DJ, Kloeckener-Gruissem B, Akhmedov A, et al. Degenerative aortic valve stenosis, but not coronary disease, is associated with shorter telomere length in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: e114–7.
40. Nassimiha D, Aronow WS, Ahn C, et al. Association of coronary risk factors with progression of valvular aortic stenosis in older persons. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1313–4.
41. Dao-Fu Dai, Tony Chen, Simon C. Johnson, et al. Cardiac Aging: From Molecular Mechanisms to Significance in Human Health and Disease. *Antioxidants & Redox Signaling* 2012; 16 (12): 1492–526.
42. Guize L, Piot O, Lavergne T, et al. Cardiac arrhythmias in the elderly. *Bull Acad Natl Med* 2006; 190 (4–5): 827–41.
43. Manolio TA, Furberg CD, Rautaharju PM, et al. Cardiac arrhythmias on 24-hr ambulatory electrocardiography in older women and men: The Cardiovascular Health Study. *JACC* 1994; 23: 916–25.
44. Yanni J, Tellez JO, Sutayagin PV, et al. Structural remodelling of the sinoatrial node in obese old rats. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (4): 653–62.
45. Pollock ML, Mengelkoch LJ, Graves JE, et al. Twenty-year follow-up of aerobic power and body composition of older track athletes. *J Appl Physiol* 1997; 82 (5): 1508–16.
46. Kusumoto FM, Phillips R, Goldschlager N. Pacing therapy in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11: 305–16.
47. Lamas GA, Lee K, Sweeney M, et al. The Mode Selection Trial (MOST) in sinus node dysfunction: design, rationale, and baseline characteristics of the first 1000 patients. *Am Heart J* 2000; 140: 541–51.
48. Craft N, Schwartz JB. Effects of age on intrinsic heart rate, heart rate variability, and AV conduction in healthy humans. *Am J Physiol* 1995; 268: H1441–52.
49. Gosse P, Coulon P, Papaioannou G, et al. Atrioventricular conduction in the hypertensive patient: influence of aging, pulse pressure, and arterial stiffness. *Rejuvenation Res* 2011; 14 (4): 405–10.
50. Ikolao Fragakis, George Katsaris. Arrhythmias in the Elderly. *Modern Management. Hellenic J Cardiol* 2006; 47: 84–92.
51. Nicolini P, Ciulla MM, De Asmundis C, et al. The prognostic value of heart rate variability in the elderly, changing the perspective: from sympathovagal balance to chaos theory. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; 35 (5): 622–38.
52. Lakatta EG, Levy D. Arterial and Cardiac Aging: Major Shareholders in Cardiovascular Disease Enterprises. Part II: The Aging Heart in Health: Links to Heart Disease. *Circulation* 2003; 107: 346–54.
53. Heeringa J, van der Kuip DA, Hofman A, et al. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study. *Eur Heart J* 2006; 27: 949–53.
54. Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, et al. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769–77.
55. Jais P, Peng JT, Shah DC, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 623–5.
56. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002; 90 (12): 1284–9.
57. Yamada T, Fukunami M, Shimonagata T, et al. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation in patients with congestive heart failure: a prospective study. *JACC* 2000; 35: 405–13.