

# KARDİYOVASKÜLER YAŞLANMA

M. Akif DÜZENLİ, Kadriye ZENGİN

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, KONYA

## ÖZET

**Amaç:** Yaşlanma, sağlıklı yaşlılarda görülen kardiyovasküler yapı ve fonksiyon bozukluklarına neden olan önemli bir olaydır. Bu derlemede amacımız kardiyovasküler yapı ve fonksiyonlar üzerine yaşlanmanın etkisini özetlemektir. **Ana bulgular:** Arteriyal sertlikte artma sol ventrikül şeklini ve afterloadını artırır. Sol ventrikül yapı ve fonksiyonlarındaki yaşla ilişkili olumsuz değişiklikler, ejeksiyon rezervinde bozulma, diyastolik çapta artış ve diyastolik doluş paternindeki değişiklikleri içerir. Miyosit sayısında azalma ve subsellüler yapılarda bozulma ilerleyen yaşla belirginleşir. Yaşlılarda egzersiz sırasında kardiyovasküler fonksiyonlarda anlamlı değişiklikler olduğu da gösterilmiştir. **Sonuç:** Yaşlanma sonucu olduğu düşünülen kardiyovasküler sistemin yapı ve fonksiyonunda önemli değişiklikler gözlenmektedir. Bu değişiklikler ya adaptif yada erken prelinik hastalık sayılabilir, fakat klinik olarak açık disfonksiyon yokluğunda da oluşabilir.

**Anahtar kelimeler:** Yaşlanma, Kardiyovasküler fonksiyonlar,  
Selçuk Tıp Derg 2008; 24: 237-243

## SUMMARY

### CARDIOVASCULAR AGING

**Aim:** Aging is a major process that results in changes in cardiovascular structure and function in elderly people. The aim of this review to summarize the effect of aging on some aspects of cardiovascular structure and function. **Result:** Increased arterial stiffness alters afterload and left ventricular shape. Age related deteriorations in left ventricular structure and functions are impaired ejection reserve, increase in diastolic volume and an altered diastolic filling pattern. Reduction in the number of myocytes and deterioration of subcellular structure are also remarkable with advanced age. Significant alterations in cardiovascular function during exercise are also demonstrated in elderly people. **Conclusion:** Significant changes have been noted in the structure and function of the cardiovascular system in older people that are considered to be the result of aging. These changes can be regarded as either adaptive or early preclinical disease, but they occur in the absence of clinically manifest dysfunction.

**Key word:** Aging, Cardiovascular functions

Haberleşme Adresi : **Dr. M. Akif DÜZENLİ**

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği 42080 Akyokuş, Meram-KONYA

**e-posta:** akifduzenli@hotmail.com

**Geliş Tarihi:** 16.08.2007

**Yayına Kabul Tarihi:** 09.01.2008

## KARDİYOVASKÜLER YAŞLANMA

İkibin otuzbeş yılından sonra yaklaşık her dört kişiden birinin 65 yaş veya üzerinde olacağı tahmin edilmektedir. Hastalık yokluğunda, kardiyovasküler sistemin yapı ve fonksiyonlarında yaşla ilişkili değişikliklerin tanımlanması kardiyovasküler yaşlanma olayının anlaşılmasında esastır (1). Yaşlanma olayı yaşlılarda görülen kardiyovasküler sistem değişikliklerinin önemli nedenlerinden biridir. Yaşlılık ile ortaya çıkan kardiyovasküler değişiklikler ve klinik sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

### 1) BAĞ DOKUSU SERTLEŞMESİ

Bağ dokusunu esnekliği temel olarak kollajen ve elastin içeriğine bağlıdır. Her iki proteinde uzun ömürlüdür, ancak elastin sentezi genellikle 25 yaş civarında kesilir, kollajen sentezi de yaş ile azalır. Her iki proteinde de çoğunlukla serbest radikallerin ve glikosilasyonun oluşturduğu yıkım nedeniyle bozulmalar olur. Serbest radikaller iyonize radyasyon ve oksidatif metabolizma ürünleri olarak üretilirler. Glikolizasyon ise şekerler ve aminler arasında enzim gerektirmeyen bir reaksiyon ile oluşur. Elastin kollajenden daha esnektir. Ancak elastin yıkıldığında yeri kollajen ile doldurulur ve doku daha sert hale gelir. Kollajen yıkıldığında yeri yine kollajen ile doldurulur fakat bu zaman alabilir. Ayrıca kollajen eskidikçe oluşan değişikliklere bağlı olarak molekül-

ler arasında çapraz bağlar oluşup doku sertliğini artırır. Bu değişiklikler arterleri, venleri ve miyokardı etkiler (2).

### A. ARTERİYAL DEĞİŞİKLİKLER

Çeşitli değerlendirme teknikleri kullanılarak hem sağlıklı hem de hastalarda yaşa bağlı damar sertliğinde artış tanımlanmıştır. Arter duvarındaki yaşa bağlı histolojik değişiklikler intimal kalınlaşma (erken aterosklerotik lezyona benzer), damar düz kas hipertrofisi, internal elastik membranda fragmentasyon, kollajen miktarında artma ve kollajen lifleri arasındaki çapraz bağlarda artma şeklindedir (3). Yaş arttıkça elastini yıkan elastaz aktivitesi de artar (1). Yaşlılarda aynı zamanda endotelde zedelenme sonucu oluşan neointimal büyüme cevabı da belirgin şekilde artmıştır. Bu bazı yönleriyle koroner müdahale sonrası oluşan cevaba benzer. Yaşlanmanın etkisi distaldeki müküler arterlerden çok proksimaldeki elastik arterlerde daha belirgindir. Yaşlanma ile oluşan arteriyel sertleşmedeki temel moleküller mekanizma eritrosit, lökosit, iskelet kası ve beyinde sitozolik serbest kalsiyum düzeyinde artma ve serbest magnezyum düzeyinde azalmadır (4). Normalde ejeksiyon sırasında atım volümünün çoğu torasik aort içinde depolanır. Aort sert olduğunda bu durum sistol sırasında yüksek basınca neden olur (5,6). Artmış arteriyel sertlik afterload ve end sistolik

**Tablo 1.** Yaşlanma ile oluşan kardiyovasküler değişiklikler ve klinik anlamları (3)

	Yaşlanma ile olan değişiklikler	Klinik sonuçları
İletim sistemi	Fibrozis	1° AV blok, hasta sinüs sendromu
Arter duvarı	Kalınlık artışı	Sistolik hipertansiyon, afterload artışı, nabız basıncında genişleme
Miyokard	Azalmış kompliyans, miyosit kaybı	Kardiyak performans olumsuz etkenlerden daha çabuk etkilenir.
Hücrel değişiklikler	Azalmış sarkoplazmik Ca <sup>+2</sup> ATPazı, Ca <sup>+2</sup> sarkoplazmik retikulumu geri alımın azalması	Miyokardiyal gevşemenin uzaması, izovolümetrik relaksasyon zamanının uzaması
Sistolik fonksiyonlar	Korunmuş	
Diyastolik fonksiyonlar	Erken diyastolik dolumun azalması, artmış geç diyastolik doluş, miyokardiyal diyastolik velositelerde azalma	Azalmış E velositesi, E deselerasyon zamanında uzama, artmış A velositesi
Venler	Volüm değişikliklerini tamponlama etkisinde azalma, sabit arteriyel basıncın sürdürülmesi yeteneğinde bozulma	Hipovolemi ile kardiyak performans kolayca bozulur, hipovolemi kalp yetmezliği oluşturur.

duvar stresini artırarak sol ventriküler hipertrofisi gelişimine yol açar. Sağlıklı gençlerde distale olan akım dalgası daha yavaş olduğundan, ejeksiyon tamamlanana kadar yansıyan dalgaların aort köküne ulaşması engellenmiş olur. Aorttan periferde doğru seyreden akım dalgası sertleşmiş aortta damar duvarına ve dallanma noktalarına çarparak geri döner ve aortik kök basıncında değişikliklere neden olur. Bu durum artan aortik kök basıncı ile miyokardiyal kontraksiyon arasında uyumsuzluk oluşturur. Bu uyumsuzluk sonucu miyokardiyal hipertrofi uyarılır (7).

## B. MİYOKARDİYAL DEĞİŞİKLİKLER

### Moleküler değişiklikler

Yaşlanmış miyokarda fonksiyonel anormallikleri oluşturan moleküler değişiklikler enerji korunmasını sağlayan adaptif kompensatuvar değişiklikleri gösterebilir. Bu değişiklikler; sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz pompa aktivitesinde azalma ve sarkoplazmik retikulum Ca-ATPaz proteinlerinde azalmayı içerir (8). Deneysel kanıtlar bu değişikliklerin izovölümetrik relaksasyonunda uzamaya neden olduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra hayvan çalışmalarında kalp hücrelerinde lipofuksin pigment birikmesi, apoptotik faktörlerin uyarımında değişimler, kök hücre kayıpları, DNA oksidasyonu, proteinler arasında uygunsuz çapraz bağ oluşumu ve somatik mitokondriyal genomun değişmesi gösterilmiştir (9).

### Hüresel değişiklikler

Histolojik veriler yaş artışıyla beraber sol ventrikül kitle artışını destekleme eğilimi göstermektedir. 30-70 yaşlar arasında ventriküller miyositlerinin yaklaşık %35'ini kaybederler. Bunun nedeni henüz bilinmemektedir. Ancak yaş artışı ile kapiller yoğunlukta azalma olmaktadır. Bunun sonucunda oluşan iskemi miyosit kaybının nedeni olabilir. Miyosit kaybına rağmen tartışmalı olmakla birlikte ventrikül kitlesinde önemli değişim olmaz. Bu canlı kalan miyositlerin kompensatuvar olarak volümlerini artırmaları ile sağlanır (3). Buna ilaveten katekolaminler, anjiyotensin II, endotelin, transforming büyüme faktör-b ve fibroblast büyüme faktör gibi büyüme uyarılarının ak-

tivasyonunda miyokard hücreleri, damar hücreleri ve onların hücre dışı matrisleri etkileyebilir (1).

### Morfolojik değişiklikler

1. Sol ventrikül hipertrofisi: Sol ventrikül kitesinde yaşla ilişkili artış olduğu tartışmalı bir konudur. Framingham çalışmasında tüm popülasyonda yaşla ilişkili olarak sol ventrikül kitesinde anlamlı artış bulunmuşken, bazı çalışmalarda bu artış gösterilememiştir (10,11). Kitle artışı ortalama miyosit boyu büyümesi ile ilgilidir. Yaşlılardaki sol ventrikül kitle artışı arteriyel sertlikle veya eşlik eden diğer hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Dolayısı ile miyokardiyal kitle artışı miyokardın kendi yaşlanmasından çok eşlik eden faktörlere bağlanmıştır.

2. Sol ventrikül çapları: Yaş ile bağlantılı sol ventrikül çap artışı da tartışmalıdır. Ancak yaşlılarda sol ventrikül geometrisinde önemli değişiklikler olur. İnterventriküler septum ile aort arasındaki aç daralır (12).

3. İletim sistemi: Yaşlılarda tüm iletim sisteminde elastik ve kollajen doku artışı olur. Sinoatriyal nod civarındaki yağ dokusu artışı bazen nodu atriyal kas dokusundan tamamen ayırabilir. Sinoatriyal noddaki pacemaker hücre sayısı 60 yaştan 75 yaşa kadar % 10 azalır. Aortik ve mitral annulus ile santral fibröz cisimden oluşan kardiyak iskelette değişik derecelerde kalsifikasyon gelişebilir ve bazen de bu kalsifikasyon atriyoventriküler nodu ve iletim yollarını etkileyerek değişik derecelerde bloklara neden olabilir (1).

### Fonksiyonel değişiklikler

1. Sistolik fonksiyonlar: Sol ventrikül sistolik fonksiyonları göreceli olarak korunur. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda, kardiyak debide veya atım volümünde istirahatte yaşla ilişkili değişiklik olmaz (13,14).

2. Diyastolik fonksiyonlar: Sistolik fonksiyonların aksine diyastolik fonksiyonlarda belirgin değişiklikler olur.

Transmitral akımlar: Artan yaşla birlikte aşamalı ve ilerleyici şekilde E dalga amplitüdünün azaldığı ve A dalga amplitüdünün arttığı

gösterilmiştir (15). 30-70 yaşları arasında sol ventrikül erken doluşunda yaklaşık %50 azalma olurken geç doluşta %40 artma olur (16,17). Ayrıca mitral E deselerasyon zamanı uzar, sol atriyum genişler. Tüm bu bulgular kardiyovasküler hastalıklardan ve hemodinamik parametrelerden bağımsızdır ve 70 yaşın üzerinde sağlıklı insanların %85'de vardır.

Diyastolik miyokardiyal hızlar: Diyastolde mitral kapak civarından doku Doppler ile alınan miyokardiyal hızlarda, yaşlılarda belirgin azalma gözlenir. Doku Doppler ile ölçülen miyokardiyal E'/A' oranında da yaşla birlikte belirgin azalma gözlenir (18,19). E'/A' oranında azalma 5. dekatta oluşurken E/A oranında azalma 7. dekatta oluşur.

Sol ventrikül kompliyansı: Sol ventrikül basınç-hacim ilişkileri ile değerlendirilen sol ventrikül diyastolik sertliği yaş ile artış gösterir (3). Yaşla ilişkili sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozukluklar yaşlı popülasyonundaki kalp hastalığı bulgularının erken görünümü olabilir. Zamanla oluşan sol ventrikül diyastolik yetmezliği yaşlılarda geleneksel kalp yetmezliği tedavisine yetersiz cevabın sebebinin açıklayabilir.

## C. VENÖZ DEĞİŞİKLİKLER

Kan volümünün yaklaşık %80'ni venöz yataktadır ve kalbin preloadının en iyi şekilde sağlanmasında görev alırlar. Merkezi dolaşımdaki kan volümünün bir değişiklik olduğunda venler minimal basınç değişikliği ile merkezi dolaşıma kan sağlayarak merkezi dolaşımın düzenli bir şekilde devamlılığını sağlarlar. Yaş artışıyla venöz damarlarda da sertleşme olur. Venöz sertleşme gelişince, özellikle kan volümünde veya dağılımında değişiklik olduğunda kardiyak preloadın uygun şekilde sağlanma yeteneği bozulur. Örneğin sırtüstü yatar pozisyonda iken ayak elevasyonu yapıldığında veya tersi uzun süre ayakta kalındığında kardiyak preloadda belirgin değişiklikler olur (2).

## 2) NÖRO-HUMORAL DEĞİŞİKLİKLER

### A. SEMPATİK SİSTEM DEĞİŞİKLİKLERİ

Yaşlılarda  $\beta$  reseptör uyarısına cevap azalmıştır.  $\beta$  reseptör sayısının yaş artışı ile azaldığına dair bilgiler çelişkilidir. Bazı araştırmalarda or-

ta derecede bir azalma olduğu, bazılarında ise değişme olmadığı bulunmuştur. Ancak  $\beta$  reseptör aktivitesinde azalma çalışmalarının ortak sonucudur. Sonuçta reseptör uyarılmasına cevapta azalma yaşlılarda kronotropik ve inotropik cevabı azaltmaktadır (1).

### B. VAGAL DEĞİŞİKLİKLER

Aynı dozlarda verilen atropin, yaşlılarda kalp hızını gençlerden daha az artırır. Bu yaşlılarda bazal vagal tonusun daha az olması ve atropin ile vagal tonus kaldırıldığında kalp hızında daha az bir artma oluşturabilmesiyle açıklanabilir. Yaşlılarda kalp hızı değişkenliği azalmıştır. Normalde kalp hızı değişkenliğinin düşük amplitüdü bölümlü sempatik sistem, yüksek amplitüdü bölümlü parasempatik sistem tarafından kontrol edilir. Yaşlılarda her iki bölümlü etkinliği de azalmıştır. Hatta sağlıklı erişkinlerde kalp hızı değişkenliğinin kaybı fizyolojik yaşlanma belirteci olarak önerilmiştir (2,20).

### C. RENİN-ANJİOTENSİN-ALDESTERON SİSTEMİ

Yaşlılarda istirahat renin ve anjiotensin düzeyleri düşüktür ve ayağa kalkmaya cevap olarak oluşan renin ve anjiotensin düzeylerindeki artış azalmıştır. Bu durumdan  $\beta$  reseptör uyarısına cevabın azalması sorumlu olabilir. Kortikotropin ile uyarılan aldesteron cevabı yaşla azalmaz. Bu da böbreklerin  $\beta$  reseptör uyarısına cevabının azaldığını destekler. Buna karşın vazopresin düzeyleri yaşla beraber artar ve yaşlılar serum ozmolarite artışına gençlerden daha yüksek vazopresin düzeyi ile cevap verirler (2).

### D. NİTRİK OKSİT

Hem iletim hem de direnç damarları endotel hücrelerinde yaş artışı ile nitrik oksit üretiminde azalma olur. Artan yaşla birlikte serbest radikal temizleyen sistemlerde oluşan bozulma nedeniyle ortamda serbest radikaller artar, bu da üretilen nitrik oksitin hızlı yıkılmasına neden olur. Sonuçta vazodilatör cevap bozulur (2).

### 3) EGZERSİZDE OLAN DEĞİŞİKLİKLER

Yaş egzersiz esnasında kardiyovasküler fonksi-

yonları önemli ölçüde etkilemektedir. Efor sırasında yaşlılarda oluşan önemli değişiklikler şekil 1'de sunulmuştur.

### A. AEROBİK KAPASİTE

Aerobik kapasite kalp hastalığı olmadan da yaşın ilerlemesine bağlı olarak azalır. Bu kardiyak fonksiyonel rezervde azalma, çalışan kaslara kan redistribüsyonunun azalması, kas ünitesi başına O<sub>2</sub> ekstraksiyonunun azalması yanında vücut yağ kitlesinin artması, kas kitlesinin azalması gibi periferik faktörlerde bağlı olabilir (1). Oksijen uptake'i kardiyovasküler sistem kapasitesini değerlendirmek için sık kullanılan bir yöntemdir ve maksimal kardiyak outputun yansması olarak kullanılır. Yaş artışı ile ilerleyici bir azalma gösterir ve otuzlu yaşlardan itibaren her dekatta yaklaşık %10 düşer (21).

### B. KALP HIZI

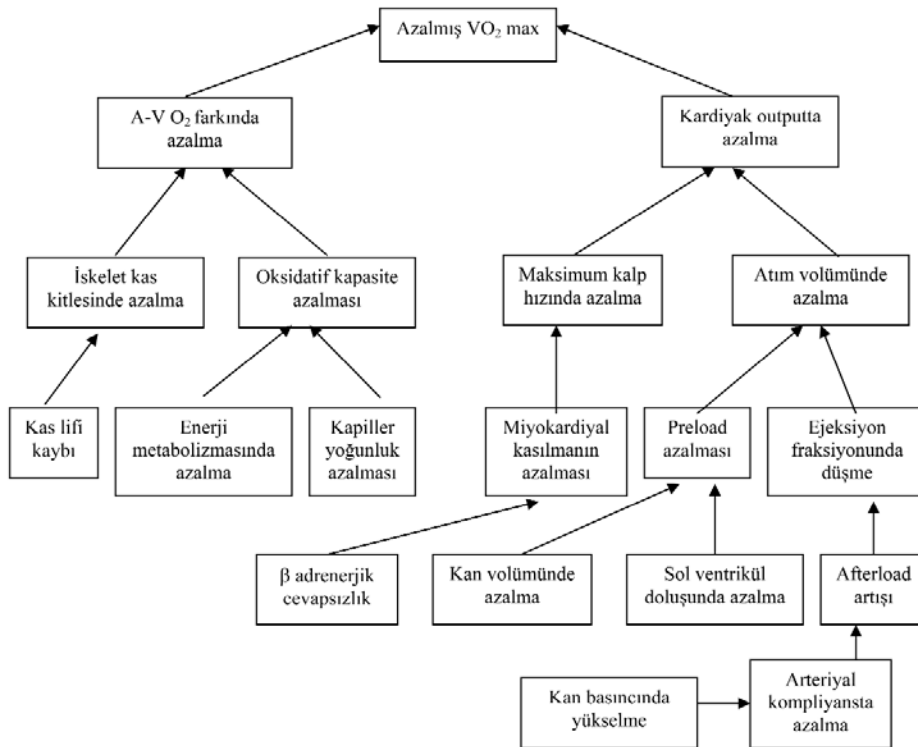
İstirahat kalp hızında yaş artışı ile olan değişiklikler önemsiz iken egzersizde kalp hızında

ilerleyici düşme görülür. On yaşından sonra her yıl için yaklaşık bir vuru azalır (21). Kalp hızındaki düşme hastalıklar veya fizik kondisyonla ilişkili değildir. Azalma muhtemelen ilerleyen yaşa bağlı olarak iletim sistemindeki bağ dokusu değişikliklerine ve sinoatriyal noddaki pacemaker hücre sayısı azalmasına bağlıdır. Bu istirahatte intrinsik sinüs nod hızında önemli derecede azalma ve egzersiz boyunca sempatik sinir sistem stimülasyonuna kronotropik cevabın bozulması ile sonuçlanır

### C. SİSTOLİK FONKSİYONLAR

Yaşlılarda egzersizde kardiyak outputun ölçüldüğü çalışmaların çoğunda kardiyak outputun her dekatta yaklaşık 1.2 l/dak düşme eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Yaşlılarda, inotropik ve kronotropik  $\beta$  adrenerjik uyarının azalması, damar sertliğinin artması ve diastolik fonksiyonların bozulması yüzünden pik egzersizde atım volümü indeksi düşer. Artmış afterload, azalmış aortik impedans ve artmış

Şekil 1. Yaşlılarda egzersizde oluşan kardiyovasküler değişiklikler (3)



sol ventrikül duvar stresi yüzünden pik egzersizde ejeksiyon fraksiyonunda düşer (3). Vazodilatör ajanların yaşlı sağlıklı insanlara verilmesi ile sistemik vasküler rezistansın end diastolik ve end sistolik volümlerin azaldığı egzersiz ve istirahat boyunca ejeksiyon fraksiyonunun arttığı gözlenmiştir.

#### D. DİYASTOLİK FONKSİYONLAR

Yaşlanma hem izometrik hem de aerobik egzersiz sırasında diyastolik doluş parametrelerinde belirgin değişikliklere neden olur. Egzersiz sırasında diyastolün kısalması ve yaşa bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma doluş hızlarında önemli azalmaya neden olur (3).

Sonuç olarak; Yaşlı popülasyonda yaşlanma süreci, kardiyovasküler sistemde saptanan değişiklikler için major faktördür. Arteriyel sistem sertleşmesi zamanla oluşan sol ventrikül geometrisi ve afterloaddaki değişikliklerden sorumludur. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunda değişiklik olmamasına rağmen sol ventrikül diyastolik fonksiyonunda önemli değişiklik görülmektedir. Hastalıkla ilişkisiz, doğrudan yaşla ilişkili değişikliklerin bilinmesi önemlidir. Çünkü yaşlanmanın hangi kardiyovasküler sorunlara zemin hazırladığını ve bunların nasıl önlenebileceğine dair bize bilgi verir. Bunun yanında yaşlılarda tedavi edici işlemlerde nelere dikkat etmemiz gerektiğini bilmemizi sağlar.

#### KAYNAKLAR

1. Lakatta EG, Sollott SJ. Perspectives on mammalian cardiovascular aging: human to molecules. *Comperative Biochemistry and Physiology*. 2000; 132; 699-721.
2. Rooke GA. Cardiovascular aging and anesthetic implications. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2003; 4; 515-23
3. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *The European Journal of Heart Failure*. 2003; 5; 427-34
4. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R. et all. Influence of age, risk factors and cardiovascular and renal disease on arteriyal stiffness: Clinical application. *AJH*. 2002; 15; 1101-8
5. Bulpitt CJ, Rajkumar C, Cameron JD. Vascular compliance as a measure of biological age. *J Am Geriatr Soc*. 1999; 47; 657-63
6. Yin FCP, Ting C-T. Compliance changes in physiological and pathological states. *J Hypertension*. 1992; 10; S31-S33 (suppl)
7. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res*. 1991; 68; 1560-8
8. Tate CA, Taffet GE, Hudson EK, Blaylock SL, McBride RP, Michael LH. Enhanced calcium uptake of cardiac sarcoplasmic retikulum in exercise-trained old rat. *Am J Physiol*. 1990; 258; H431-H435
9. Park S-K, Prolla TA. Gene expression profiling studies of aging in cardiac and skeletal muscles. *Cardiovasc Res*. 2005; 66; 205-12
10. 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
11. Kitzman D, Scholz D, Hagen P, Ilstrup D, Edwards W. Age related changes in normal human hearts during the first ten decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:137-46
12. Swinne CJ, Shapiro EP, Jamart J, Fleg JL. Age-associated changes in left ventricular outflow tract geometry in normal subjects. *Am J Cardiol* 1996; 78:1070-3.
13. Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med* 2000; 16:419-44.
14. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetis BJ, Maughan WL, Kass DA. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1221-7.
15. 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.
16. Wei J. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327:1735-9.
17. Kuo LC, Quinones MA, Rokey R, Sartori M, Abinader EG, Zoghbi WA. Quantification of atrial contribution to left ventricular filling by pulsed Doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol* 1987; 59:1174-8.

18. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BT. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:474–80.
19. Lee S, Park S, Choe S. Age-associated changes in parameters of mitral annular dynamics assessed by pulsed Doppler myocardial imaging. *J Am Coll Cardiol* 2000;Suppl 40.
20. Stratton JR, Levy WC, Caldwell JH, Jacobson A, May J, Matsuoka D. et al. Effects of aging on cardiovascular responses to parasympathetic withdrawal. *J Am Coll Cardiol* 2003; 1:2077–83
21. Malbut-Shennan K, Young A. The physiology of physical performance and training in old age. *Cor Art Disease* 1999;10:37–42.