# Envejecimiento cardiovascular

**Raúl J Domenech, Pilar Macho**

## *Cardiovascular aging*

*Aging produces its own cardiovascular changes, mainly remodelling of arteries, heart and the microcirculation. These progressive changes, detected since adolescence, represent a major risk factor for the development of cardiovascular diseases. Remodelling of arteries produces a thickening of the intima-media with fracture of elastic fibers and their replacement by collagen. These alterations induce an increase of the pulse wave and aortic impedance, with greater resistance to ventricular ejection, that in turns induces the remodelling of the left ventricle. Ventricular remodelling leads to systolic, diastolic and chronotropic dysfunctions that explain the reduced capacity of old people to increase cardiac output during exercise. These alterations together with oxidative endothelial dysfunction and somatic mitochondrial mutations in the skeletal muscle decrease aerobic capacity, especially in adults aged >70 years. On the other hand, the transmission of an increased pulse wave to microvessels, mainly of the brain and kidneys, damage these organs. There is a search for candidate genes associated to this phenotype, especially those associated with arterial structure. At present no specific treatment is available for cardiovascular aging. Exercise preserves a better aerobic capacity but does not prevent its decline with age. Vasodilator drugs may decrease aortic impedance and perhaps delay remodelling. However there is no clinical evidence available to recommend these drugs in young healthy people. Finally, new drugs that modify aortic molecular structure are been investigated*
***(Key words:** Aging; Cardiovascular physiology; Microcirculation)*

*"Ah, si fuera yo siempre joven.... ¡Por eso lo daría todo!..... ¡Por ello daría hasta mi alma!"*
Oscar Wilde: "El retrato de Dorian Gray"

Aunque la senescencia (proceso biológico que lleva al envejecimiento) no es considerada una enfermedad, tiene su propia expresión biológica y clínica y, además, facilita el desarrollo de diversas enfermedades, entre ellas las cardiovasculares, cuya incidencia aumenta en forma substancial con el envejecimiento[1]. La concepción actual de esta relación es una interacción entre cambios de la estructura y de la función cardiovascular propios de la senescencia y los factores de riesgo cardiovascular ya conocidos (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo, diabetes mellitus, etc.), la cual facilita el desarrollo de la enfermedad cardiovascular clínica. En este sentido, la modificación cardiovascular del envejecimiento se constituye en el mayor factor de riesgo cardiovascular y que pudiera ser tratado farmacológicamente y con hábitos.

*Correspondencia a:* Raúl J. Domenech. Avenida Salvador 486 Santiago, Chile. Fax: 2-56-2741628.
E mail: rdomenec@med.uchile.cl

En los últimos años se ha intensificado el estudio de los trastornos cardiovasculares propios del envejecimiento, pero aún no se conocen bien sus mecanismos moleculares ni genéticos. Sin embargo, el avance en la caracterización de estos trastornos, principalmente por estudios en roedores y primates no humanos, permite dar una idea de la secuencia de ellos. Una de las hipótesis más elaboradas al respecto considera la remodelación de la pared arterial como el punto de partida del resto del envejecimiento vascular. Esta remodelación sería el resultado de una "fatiga de material" por la constante distensión cíclica de la pared arterial y que progresa inexorablemente desde la adolescencia. Aunque esta hipótesis coincide con el axioma de William Osler según el cual *un hombre es tan viejo como lo son sus arterias,* no descarta, sin embargo, la ocurrencia en paralelo de otras alteraciones en el aparato cardiovascular. A continuación se describen los trastornos que se consideran propios del envejecimiento cardiovascular y su probable secuencia.

*Alteraciones estructurales, moleculares y funcionales de las grandes arterias.* Con la edad, la pared de la aorta y las arterias centrales elásticas se engruesan por crecimiento de las capas íntima y media. Esto se debe a una proliferación de células musculares lisas, invasión por células madres hematopoyéticas de la médula ósea, incremento de la matriz intercelular, aumento del tejido colágeno y fractura de las fibras elásticas[2,3]. Este proceso de remodelación arterial se asemeja al observado en la injuria e hiperplasia inducida por la inflación de un catéter-balón[4] y al que se observa en la vena safena en la anastomosis aorto-coronaria. En este último caso la remodelación sirve como base para el desarrollo de ateromatosis en esa vena[5], pero sin la aparición de células inflamatorias ni placas ateromatosas. El engrosamiento de la íntima-media en las arterias carótidas en el hombre puede incrementar 2 a 3 veces entre los 20 y 90 años de edad y, aun cuando puede predecir la coexistencia de enfermedad coronaria silente o clínica, estas alteraciones no significan ateromatosis incipiente. Además, ellas ocurren en función del tiempo en primates no humanos y en roedores, los cuales no experimentan arteriosclerosis[3]. Como consecuencia de la injuria, se activan células musculares lisas de la capa media, las cuales proliferan y luego migran a la íntima junto con la migración desde el lumen vascular de las células progenitoras hematopoyéticas de la médula ósea, las cuales se diferencian en células musculares lisas. La migración está facilitada por la acción de metaloproteinasas secretadas por las células musculares lisas y, que sugiere una activación de estas células por citokinas y por angiotensina II. Este trastorno de la pared arterial induce disfunción endotelial[6], que se evidencia en el hombre alrededor de la sexta década de la vida y se manifiesta en una disminución en la disponibilidad de NO, ya sea por disminución de la actividad de la eNOS o por incremento de la producción de anión superóxido, que neutraliza el NO y produce peróxido de nitrito que es altamente dañino. Debido a que la disfunción endotelial juega un rol crítico en la génesis de ateromatosis es que se considera al envejecimiento arterial como un alto factor de riesgo de enfermedad arterial clínica.

La fractura de las fibras elásticas ha sido considerada una "fatiga de material" por efecto de la constante distensión pulsátil de la pared arterial, dado que la elastina es la sustancia más inerte de nuestro organismo. Esta alteración desencadena la dilatación de las grandes arterias, preferentemente la aorta, que experimenta normalmente la mayor distensión con el latido cardiaco, y a la vez aumenta la rigidez de ellas (disminuye su distensibilidad), porque se transfiere la función absorbente de la onda del pulso, que normalmente ejerce la elastina, a sustancias más rígidas como el colágeno[2,7]. La mayor rigidez aórtica aumenta su impedancia (presión pulsátil/flujo pulsátil), es decir incrementa la dificultad a la expulsión sistólica del ventrículo izquierdo con aumento de su presión sistólica y de su estrés sistólico parietal (mayor postcarga). Por otra parte, el aumento de la rigidez de la pared tiene dos efectos sobre la dinámica arterial: a) aumenta la amplitud de la presión de pulso (diferencia entre la de presión sistólica y la diastólica), tanto por incremento de la presión sistólica (menor distensión de la pared rígida) como por disminución de la diastólica (menor recogimiento de la pared rígida) y b) aumenta la velocidad de la onda del pulso[7]. Normalmente la onda del pulso se refleja en el origen de las arteriolas y la onda reflejada se suma, al nivel de la aorta, a la presión diastólica,

lo cual puede considerarse beneficioso para la perfusión coronaria que ocurre fundamentalmente en diástole. Sin embargo, el aumento de la velocidad de la onda del pulso significa que ésta llega precozmente al sitio de su reflexión, y retorna precozmente a la aorta, sumándose ya no a la presión diastólica, sino a la presión al final de la sístole, aumentando aún más la presión sistólica aórtica y en consecuencia su distensión y por ende su rigidez (mayor distensión del colágeno) y la impedancia a la expulsión ventricular (Figura 1). Existe actualmente un debate en cuanto a la importancia relativa de la onda reflejada versus un incremento de la impedancia a la onda incidente en la raíz de la aorta en la génesis del aumento de la presión de pulso[8]. Sin embargo ambos mecanismos están participando[7].

El aumento de la presión de pulso se asocia a la progresión del engrosamiento íntima-media, formándose un círculo vicioso entre estos trastornos y el consecuente incremento de la presión sistólica que puede preceder al desarrollo de hipertensión arterial. Es decir, la hipertensión arterial sería, en parte, una enfermedad de la pared arterial y no solamente una consecuencia del incremento de la resistencia vascular periférica. A su vez, el aumento de la rigidez del vaso no sólo sería secundario a la distensión excesiva del vaso por el incremento de la presión arterial sistólica en el paciente hipertenso, sino también primario por efecto de la edad[9].

Es importante recalcar que las alteraciones de la pared arterial arriba descritas por efecto de la edad constituyen un fenotipo propio de la senescencia, y no son sinónimas de "arteriosclerosis subclínica" como a menudo se las describe. Sin embargo, ellas son semejantes a las que se observan durante el desarrollo de la arteriosclero-

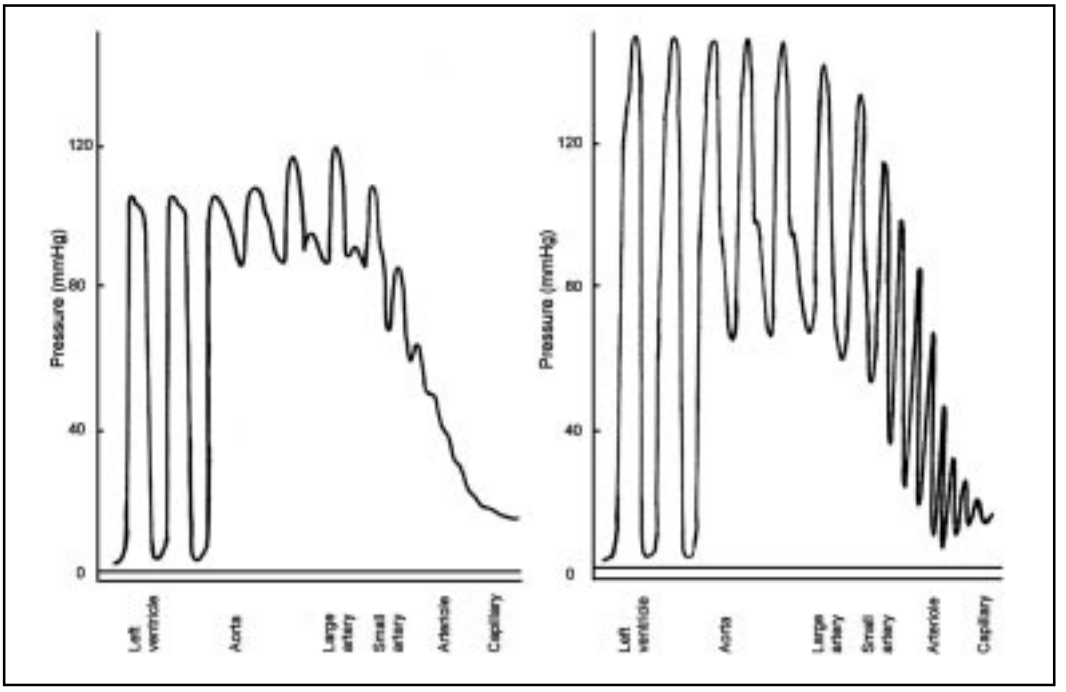


Figura 1. Presión pulsátil en el árbol vascular. A la izquierda se muestra la presión pulsátil en el ventrículo izquierdo, aorta, arterias grandes y pequeñas, arteriolas y capilares en un individuo joven. La onda de pulso aumenta desde la aorta hacia las arterias debido a la reflexión de la onda y luego se amortigua substancialmente en las arteriolas y capilares. A la derecha se muestra lo mismo en un individuo viejo. La pulsatilidad en la raíz aórtica aumenta tanto por incremento de la presión sistólica (mayor rigidez parietal y reflexión precoz de la onda) como por disminución de la presión diastólica (menor retracción parietal) y se transmite a los pequeños vasos (Reproducido, con autorización, de Referencia 7).

sis y, como se señaló antes, constituyen un factor de riesgo para el desarrollo de esta última[3].

*Alteraciones estructurales, moleculares y funcionales del miocardio.* Con la edad se observa un incremento de la masa cardiaca del ventrículo izquierdo por hipertrofia del cardiomiocito e incremento de la matriz intercelular y del tejido colágeno[3]. Sin embargo, el número de cardiomiocitos disminuye, especialmente por necrosis aunque también por apoptosis[10]. Se supone que el estímulo para la hipertrofia de los cardiomiocitos y la remodelación de la pared ventricular es el aumento de la postcarga, debido al incremento de la impedancia aórtica, la que a su vez es secundaria a la mayor rigidez aórtica, como se analizó más arriba. En otras palabras, se desarrolla una remodelación del miocardio en forma análoga a lo que ocurre en la sobrecarga de presión del ventrículo izquierdo, en la hipertensión arterial o en la estenosis aórtica. Experimentos en roedores han puesto en evidencia las alteraciones moleculares y de la función celular que acompañan a esta remodelación, en especial:

1. Prolongación del potencial de acción debido a un aumento de la expresión y actividad de los canales L de $Ca^{2+}$ del sarcolema asociado a una inactivación más lenta de ellos[11] y a una disminución de las corrientes de salida de $K^+$. Todo lo anterior produce una contracción y una expulsión sistólica prolongadas[12].
2. Disminución de la isoforma α-MHC e incremento de la isoforma. ß-MHC de la miosina[13] (probablemente secundario a una disminución de receptores a hormona tiroídea), con la consecuente disminución de la actividad de la $Ca^{2+}$-ATPasa, lo cual produce una contracción más lenta y,
3. Prolongación del tránsito de $Ca^{2+}$ y aumento del $Ca^{2+}$ citosólico por menor secuestro de $Ca^{2+}$ por el retículo sarcoplásmico, debido a una menor expresión de SERCA-2[13]. Esto último produce una relajación más lenta, lo cual, unido al incremento de colágeno que disminuye la distensibilidad ventricular, se expresa como una disfunción diastólica.

Por otra parte, si bien la función sistólica del ventrículo izquierdo, evaluada por la fracción de eyección, está en general preservada durante el reposo en la vejez, la disminución del número de cardiomiocitos, unido a una desensibilización de los receptores ß-adrenérgicos (desacoplamiento receptor-proteína Gs)[14], producen una disminución de la contractilidad miocárdica. Esto, junto con el aumento de la impedancia aórtica antes comentada, disminuye la capacidad de incrementar el volumen expulsivo durante el ejercicio. Este efecto se observa a pesar de un exceso de catecolaminas plasmáticas (rebalse excesivo y disminución de su *clearance*) y de un uso mayor de la ley de Starling durante el ejercicio en el viejo[15]. A lo anterior agréguese la incapacidad de aumentar la frecuencia cardiaca debido a una menor expresión de canales L de $Ca^{2+}$ en el nódulo sinusal[15]. En resumen, la senescencia produce una disminución de las capacidades inotropa (disminución de la contractilidad con expulsión lenta y prolongada), lusitropa (disminución de la velocidad de relajación con disfunción diastólica) y cronotropa (disminución de la capacidad de incrementar la frecuencia cardiaca) del miocardio (Tabla 1). Todos estos trastornos estructurales, bioquímicos y funcionales del miocardio en el viejo se asemejan a los encontrados en el

**Tabla 1. Efectos de la edad en la circulación**

| | |
|---|---|
| Trastorno inicial: aorta rígida, mayor impedancia al ventrículo izquierdo. Remodelación ventricular | |
| • Contracción lenta. | |
| • Disminución de la contractilidad = disfunción sistólica | |
| • Relajación lenta y restringida = disfunción diastólica | |
| • Volumen expulsivo: | normal en reposo |
| • | disminuido en esfuerzo |
| • Frecuencia cardiaca: | normal o disminuida en reposo |
| | disminuida en esfuerzo |
| • Daño de la microcirculación | |

miocardio hipertrofiado de animales jóvenes con hipertensión arterial experimental y en corazones de humanos con insuficiencia cardiaca secundaria a una sobrecarga de presión. Sin embargo el advenimiento de una sobrecarga de presión (Ej: hipertensión arterial) o de volumen (Ej: insuficiencia aórtica o mitral) en el viejo induce una respuesta con menor magnitud de hipertrofia miocárdica, debido a menor traslocación de factores nucleares al núcleo, y a una menor activación de los genes de respuesta precoz y tardía que inducen hipertrofia[16].

*Alteraciones estructurales y funcionales de la microcirculación.* No se han descrito aún alteraciones de los pequeños vasos que puedan ser atribuible solo al envejecimiento. Sin embargo, existen trastornos funcionales derivados del aumento de la presión de pulso que se analizó más arriba. Normalmente los pequeños vasos, especialmente los <100 μm de diámetro ofrecen la mayor resistencia al flujo sanguíneo[17] y rechazan (reflejan) la onda de pulso incidente que viene desde las grandes arterias con lo cual convierten el flujo pulsátil arterial en flujo estable en la microcirculación. Esto ocurre en la mayor parte de los órganos, excepto en aquellos que tienen un alto flujo basal por una baja resistencia (mayor vasodilatación) arteriolar, especialmente riñón y cerebro[17,18], y que por lo tanto producen menor reflexión de la onda del pulso permitiendo que la pulsación se extienda hacia los capilares (Figura 1). Se ha planteado que la transmisión hacia los pequeños vasos de una pulsación aumentada, como es la pulsación en el viejo, puede producir el daño de ellos, especialmente del endotelio, particularmente en el cerebro y en el riñón con la consecuente disfunción de estos órganos[19]. Esta hipótesis podría explicar el hallazgo habitual de la disfunción de estos órganos en el viejo en ausencia de patologías específicas de ellos.

*Respuesta al ejercicio con la edad.* Para colmo de males, con la edad se produce una pérdida acelerada de la capacidad aeróbica. Recientemente en el estudio Baltimore[20], se analizó el efecto de la edad sobre la capacidad aeróbica, mediante un modelo de regresión lineal de efectos mixtos que permite acomodar observaciones en grupos de diferente edad, para obtener una estimación longitudinal del efecto de la edad a través de varias décadas. El estudio se efectuó en individuos sanos, eliminando, en el transcurso del seguimiento, aquellos que desarrollaban enfermedad cardiaca clínica (probable sesgo). La disminución del consumo máximo de $O_2$ fue de 3%-6% en la 3ª y 4ª década de la vida pero fue >20% por década después de los 70 años de edad (corregida para la pérdida de masa libre de grasa propia de la edad). Este efecto se debe a:

1. Disminución de la capacidad de incrementar el flujo sanguíneo muscular durante el ejercicio lo cual es secundario a la menor capacidad de incrementar el gasto cardíaco en esta circunstancia como se analizó previamente.
2. Disminución de la capacidad de vasodilatación arteriolar muscular por disfunción endotelial en el viejo y,
3. Menor capacidad oxidativa del músculo[21] debido a una disminución de la función mitocondrial por daño oxidativo de sus enzimas y su ADN. Resultados recientes indican una disfunción mitocondrial con la edad, en el hombre, caracterizada por reducción del contenido del ADN mitocondrial y aumento de su oxidación con disminución de la transcripción de citocromo-oxidasas y de la producción de ATP. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la velocidad de producción de especies reactivas de oxígeno en el músculo esquelético aumentan con la edad, excediendo la capacidad de las enzimas antioxidantes y provocando mutaciones somáticas que disminuyen la capacidad de reparación del ADN tanto genómico como mitocondrial[22].

Si bien el ejercicio no parece evitar el efecto de la edad sobre la capacidad aeróbica, la mantención de una actividad física regular conserva una capacidad aeróbica suficiente para una actividad física habitual de mejor calidad.

La Tabla 1 resume los efectos de la edad sobre en la circulación.

*Genética del envejecimiento cardiovascular.* La participación de factores genéticos en el envejecimiento es evidente dado las diferencias de longevidad entre especies. Además, existen individuos con envejecimiento "exitoso" (larga vida con un fenotipo de envejecimiento relativamente poco acentuado) y "no

exitoso". Sin embargo, el componente genético que define la longevidad es aún desconocido. Recientemente se han iniciado estudios que sugieren una fuerte participación genética en los trastornos cardiovasculares que se observan más frecuentemente en la edad avanzada, considerando estas enfermedades como parte del fenotipo del envejecimiento. La búsqueda de "genes de longevidad" en familias de poblaciones selectas que han alcanzado una edad avanzada (>95 años) sugiere genotipos "protectores" que amortiguan el desencadenamiento de enfermedades cardiovasculares relacionadas con la edad[23]. Más específico aún son los estudios de heredabilidad (*h),* en gemelos monozigotos y heterocigotos y en amplios grupos familiares, de fenotipos de alteraciones estructurales del envejecimiento, en particular la remodelación arterial[24]. Uno de los objetivos más importantes en el estudio de la participación genética en el envejecimiento cardiovascular es la detección de genes candidatos; al respecto, el método de correlacionar valores de expresión génica con valores de fenotipos cuantitativos ha permitido identificar genes de estructura que se expresan en relación a la rigidez de la pared arterial cuantificada por la velocidad de propagación de la onda del pulso[25]. Estos genes se convierten en genes candidatos para el estudio de sus polimorfismos (SNPs). Estos estudios demuestran la importancia de la modulación genética y ambiental (como el ejercicio), de fenotipos como presión de pulso, velocidad de la propagación de la onda del pulso y aumento de la presión por la onda reflejada[25].

*Prevención y tratamiento del envejecimiento cardiovascular.* Mientras no se obtenga una solución genética o molecular para retardar la progresión del envejecimiento cardiovascular debemos recurrir al ejercicio y probablemente a algunas drogas para ello. El objetivo principal es disminuir la progresión de la rigidez arterial y la pulsación arterial.

El ejercicio regular parece disminuir la progresión de la rigidez arterial[26] y además mejora la función endotelial en el músculo esquelético[27], lo cual favorece la vasodilatación y con ello disminuye la magnitud de la onda reflejada y la precocidad de su reflección[28,29]. Además, el ejercicio disminuye la presión arterial y la frecuencia cardiaca, con lo cual disminuye la distensión de la pared arterial, mejora el volumen expulsivo y retarda la remodelación miocárdica[30].

Las drogas vasodilatadoras como inhibidores de la enzima convertidora, bloqueadores de receptores de angiotensina-1[31] y bloqueadores de canales de calcio[32] reducen la reflección de la onda del pulso y por ende la presión de pulso en las arterias musculares y protegen la función endotelial. Estas drogas previenen la remodelación ventricular debida a la sobrecarga de presión en la hipertensión arterial y es probable que puedan ejercer igual efecto en la sobrecarga por envejecimiento. Todas estas acciones pueden explicar la reducción de la masa ventricular, de la incidencia de eventos cardiovasculares y del deterioro cerebral y renal que se observa con estas drogas. En los últimos años, drogas que disminuyen la rigidez de la pared aórtica mediante ruptura de uniones moleculares (Ej: alagebrium) están siendo investigadas.

La pregunta que nace es ¿debieran prescribirse estas drogas desde temprana edad para prevenir o retardar la remodelación cardiovascular del envejecimiento y con ello también disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares en especial la ateromatosis?

La falta de medios terapéuticos específicos para retardar el envejecimiento ponen en evidencia la necesidad de la investigación molecular y genética al respecto y explica la determinación de Dorian Gray de entregar su alma para permanecer joven aunque, en su caso, con terribles consecuencias.

## Referencias


1. Lakata 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. Lakata EG, Levy D. Arterial and cardiac aging. Major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: Links to heart desease. *Circulation* 2003; 107: 346-54.
3. Lakata EG, Levy D. 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.
4. Hariri RJ, Alonso DR, Hajjar DP, Coletti D, Weksler ME. Aging and arteriosclerosis: I: development of.

myointimal hyperplasia after endothelial injury. *J Exp Med* 1986; 164; 1171-8.
5. Motwani JG, Topol EG. Aortocoronary saphenous vein graft disease: pathogenesis, predisposition, and prevention. *Circulation* 1998; 97: 916-31.
6. Hongo K, Nakagomi T, Kassel NF, Sasaki T, Lehman M, Vollmer DG et al. Effects of aging and hypertension on endothelium dependent vascular relaxation in rat carotid artery. *Stroke* 1988; 19: 892-7.
7. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging. A clinical perspective. *JACC* 2007; 50; 1-13.
8. Vasan RS. Pathogenesis of elevated peripheral pressure: some reflections and thinking forward. *Hypertension* 2008; 51: 33-6.
9. Miura K, Dyer AR, Greenland P, Daviglus ML, Hill MA, Liu K et al. Pulse pressure compared with other blood pressure indexes in the prediction of a 25-year cardiovascular and all-cause mortality rates: The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Hypertension* 2001; 38: 232-7.
10. Anversa P, Palackal T, Sonnenblick EH, Olivetti G, Meggs LG, Caposso JM. Myocyte cell loss and myocyte cellular hyperplasia in the hypertrophied aging rat heart. *Circ Res* 1990; 67: 871-85.
11. Josephson IR, Guia A, Stern MD, Lakatta EG. Alterations in properties of. L-type Ca channels in aging rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2002; 34: 297-308.
12. Walker KE, Lakatta EG, Houser SR. Age associated changes in membranes currents in rat ventricular myocytes. *Cardiovasc Res* 1993; 27: 1968-77.
13. Lakatta EG. Cardiovascular regulatory mechanisms in advanced age. *Physiol Rev* 1993; 73: 413-65.
14. Xiao RP, Tomhave ED, Wang DJ, Ji X, Boluyt MO, Cheng H et al. Age-associated reductions in cardiac $b_1$ and $ß_2$ adrenoceptors responses without changes in inhibitory G proteins or receptor kinases. *J Clin Invest* 1998; 101: 1273-82.
15. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, Becker LC, Clulow J, Schulman SP et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; 78: 890-900.
16. Lakatta EG. Aging effects on the vascular in heath: risk factors for cardiovascular disease. *Am J Geriatr Cardiol* 1994; 3: 11-7.
17. Christensen KL, Mulvany MJ. Location of resistant arteries. *J Vasc Res* 2001; 38: 1-12.
18. Nichols WW, O'Rourke MF. McDonald's *Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles.* 5th edition, London, Hodder Arnol, 2005.
19. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *N Engl J Med* 2006; 354: 1451-3.
20. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot L A, Wright JG, Lakatta EG. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 2005; 112: 674-82.
21. Grimby G, Saltin B. Mini-review: the ageing muscle. *Clin Physiol* 1983; 3: 209-18.
22. Short KR, Bigelow ML, Khal J, Singh R, Coenen-Schimke J, Raghavakaimal S, Nair S. Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans. *PNAS* 2005; 102: 5618-23.
23. Bergman A, Atzmon G, Ye K, Macarthy T, Baezilai N. Buffering mechanism in aging: A systemic approach toward uncovering the genetic component of aging. *PloS Computational Biology* 2007; 3: e170.
24. Hayward CS, Benetos A. Hereditary and environmental influences on arterial function. *Clinical Experimental Pharmacology and Phisiology* 2007; 34: 658-64.
25. Durier S, Fassot C, Laurent S, Boutouyrie P, Couetil JP, Fine E et al. Physiological genomics of human arteries: Quantitative relationships between gene expression and arterial stiffness. *Circulation* 2003; 108: 1845-51.
26. Tanaka H, Desousa CA, Seals DR. Absence of age-related increase in central arterial stiffness in physical active women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 127-32.
27. Vita JA, Keaney JF Jr. Exercise-toning up the endothelium. *N Engl J Med* 2000; 342: 503-5.
28. Edwards DG, Shofield RS, Lennon SL, Pierce GL, Nichols WW, Braith RW. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 617-20.
29. Mustata S, Chan C, Lai V, Miller JA. Impact of an exercise program on arterial stiffness and insulin resistance in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2713-8.
30. McGuire DK, Levine BD, Williamson JW, Snel PG, Blomqvist CG , Saltin B et al. A 30-year follow-up of the Dallas Bed rest and Training Study: I. Effect of age on the cardiovascular response to exercise. *Circulation* 2001; 104: 1350-7.
31. Ting CT, Yang TM, Chen JW, Chang MS, Yin FC. Arterial hemodynamic in human hypertension. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition. *Hypertension* 1993; 22: 839-46.
32. Ting CT, Chen CH, Chang MS, Yin FC. Short and long term effects of antihypertensive drugs on arterial reflections, compliance, and impedance. *Hypertension* 1995; 26: 524-30.