

Роль нарушений углеводного обмена в старении сердца

Акашева Д. У.¹, Покшубина И. А.², Плохова Е. В.¹, Ткачева О. Н.³

¹ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” Минздрава России. Москва; ²ООО “Международный центр охраны здоровья”. Москва; ³ФГБОУ ВО “Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации — ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”. Москва

Собственное старение сердца характеризуется структурно-функциональными изменениями, обусловленными только пожилым возрастом при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушения углеводного обмена, в основе которых лежит инсулинорезистентность, часто встречаются у пожилых людей, и усугубляют процессы старения организма, в т.ч. сердца. Структурные изменения сердца при его старении характеризуются развитием концентрического ремоделирования миокарда левого желудочка, а функциональные — нарушением диастолической функции при сохранной систолической. В представленном обзоре описывается влияние старения и нарушений углеводного обмена на структуру и функцию миокарда, и обсуждается все более очевидный факт, что ран-

нее выявление, коррекция нарушений углеводного обмена и инсулинорезистентности могут предотвратить или задержать прогрессирование возраст-ассоциированной сердечной недостаточности.

Ключевые слова: старение сердца, диастолическая дисфункция, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017; 16(3): 81–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-81-86>

Поступила 10/11-2016

Принята к публикации 02/12-2016

Carbohydrate metabolism disorders in the heart ageing

Akasheva D. U.¹, Pokshubina I. A.², Plokhova E. V.¹, Tkacheva O. N.³

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow; ²LLC “International Center for Health Protection”. Moscow; ³N. I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU) — SD “Russian Gerontological Scientific-Clinical Center”. Moscow, Russia

The heart itself ageing is characterized by structural and functional changes, determined just by older age, even in absence of cardiovascular pathology. Carbohydrate metabolism disorders, based upon the insulin resistance, are common in elderly, and worsen the processes of ageing, including the heart. Structural changes in the heart are characterized by development of concentric remodelling of the left ventricle myocardium, and functional — by diastolic function impairment, with saved systolic function. The review focuses on the influence of ageing and carbohydrate metabolism disorders on the

structure and function of myocardium, and the obvious fact is discussed, that earlier screening and correction of insulin resistance and glucose metabolism disorders might prevent or delay the progression of age-related heart failure.

Key words: heart ageing, diastolic dysfunction, diabetes type 2, insulin resistance.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2017; 16(3): 81–86
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2017-3-81-86>

ИР — инсулинорезистентность, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ, ПГТТ — пероральный глюкозотолерантный тест, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФР — факторы риска, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, N-проМНП — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

С преклонным возрастом связано немало болезней, но главной причиной смерти в старости являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1]. Пожилой возраст — один из основных факторов риска (ФР) развития ССЗ. С одной стороны, возрастные изменения сердца усиливаются под влиянием других факторов сердечно-сосудистого риска, таких как артериальная гипертензия, курение, ожирение, сахарный диабет (СД) и гиперхолестеринемия, с другой, собственное старение сердца является независимым ФР развития ССЗ [2, 3]. Наруше-

ния структуры и функции сердца, связанные только с увеличением возраста человека при отсутствии других факторов сердечно-сосудистого риска, принято называть старением сердца. Существование последнего, учитывая его сходство с проявлениями возраст-ассоциированных ССЗ, подвергается иногда сомнению. Тем не менее, развитие собственного старения сердца было доказано в исследованиях у животных, для которых общепринятые для человека ФР ССЗ не характерны, например, у мушек рода *Drosophila* [4] и грызунов [5], а также у людей

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: +7 (903) 526-44-81

e-mail: dariga-akasheva@yandex.ru

[Акашева Д. У.* — к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Покшубина И. А. — врач-кардиолог, Плохова Е. В. — к.м.н., в.н.с. отдела изучения процессов старения и профилактики возраст-ассоциированных заболеваний, Ткачева О. Н. — д.м.н., профессор, директор].

пожилого возраста без клинических проявлений ССЗ [6]. Связь нарушений углеводного обмена с возраст-ассоциированными изменениями сердца, по данным клинических исследований, явилась предметом обсуждения настоящего обзора.

Структурно-функциональные изменения сердца с возрастом

Одним из основных возрастных изменений сердца является гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ). Еще Фремингемское исследование ~30 лет назад показало, что у здоровых людей, не страдающих артериальной гипертензией, с возрастом толщина стенок ЛЖ действительно увеличивается [7]. Развитие гипертрофии миокарда ЛЖ с возрастом происходит за счет уменьшения числа кардиомиоцитов и увеличения степени выраженности интерстициального фиброза.

Значительные изменения с возрастом происходят в выносящем тракте ЛЖ — сдвиг аорты вправо, сужение угла между аортой и межжелудочковой перегородкой (МЖП), которые оказывают влияние на гемодинамику. Кроме того, у людей >65 лет имеется выпячивание в базальном сегменте МЖП — S-образный изгиб [8]. При асимметричном утолщении МЖП в базальном сегменте толщина свободной стенки ЛЖ изменяется мало [9, 10].

Если развитие возрастной гипертрофии миокарда не вызывает сомнений, то данные о связи возраста с массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ) противоречивы. Результаты Фремингемского исследования показали, что, по результатам эхокардиографического (ЭхоКГ) исследования, у пожилых людей индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) был гораздо выше, чем в группе молодых. Однако такая закономерность была выявлена в общей популяции, вероятно, за счет пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией миокарда, в то время как в группе людей без ССЗ такая тенденция отсутствовала [11]. Учитывая развитие с возрастом гипертрофии миокарда ЛЖ без увеличения массы миокарда, а также некоторое уменьшение размеров ЛЖ, у людей без ССЗ отмечается высокая распространенность концентрического ремоделирования миокарда ЛЖ.

Известно, что возрастные изменения миокарда также связаны с увеличением отложения коллагена, преимущественно в интерстициальном и периваскулярном пространствах [12]. Развитие коллагеновых волокон, или фиброз, приводит к снижению эластичности, уменьшению податливости, увеличению жесткости ЛЖ и развитию диастолической дисфункции у людей пожилого возраста.

Помимо увеличения числа коллагеновых волокон, в сердце пожилых людей отмечается отложение амилоида и кальция. У лиц >80 лет амилоид в левом предсердии был выявлен у >80%. Он накапливается в основном в интерстиции субэндокардиального слоя и в прилежащем миокарде [13]. Кальций

у пожилых людей откладывается, как правило, в проводящей системе сердца и клапанном аппарате, чаще митральном и аортальном, увеличивая вероятность развития соответствующих ССЗ [14].

К функциональным изменениям миокарда, связанным с пожилым возрастом, относят нарушение расслабления миокарда ЛЖ, которое характеризуется по данным ЭхоКГ, снижением раннего диастолического наполнения ЛЖ (пика Е). К 80-ти годам пик Е снижается на ~50% [15]. Снижение пика Е вызывает увеличение наполнения в конце диастолы за счет сокращения предсердия, приводя к увеличению пика А. Усиленное сокращение предсердий способствует гипертрофии предсердий, что увеличивает риск развития фибрилляции предсердий [15, 16]. Снижение раннего и увеличение позднего диастолического наполнения являются признаками диастолической дисфункции I типа и предикторами развития диастолической сердечной недостаточности [17].

В отличие от часто диагностируемой у пожилых людей диастолической дисфункции в покое, систолическая функция, определяемая по фракции выброса, длительно остается сохранной. Однако в ответ на стресс или физическую активность способность сердца к адекватному увеличению фракции выброса с возрастом уменьшается [18, 19].

Инсулинорезистентность (ИР) и нарушения углеводного обмена

Современное представление понятия нарушенного углеводного обмена предполагает два основных клинических состояния: предиабет, к которому относятся нарушенная толерантность к глюкозе и нарушенная гликемия натощак, и СД. Одним из основных механизмов развития этих состояний считают ИР.

Инсулин, взаимодействуя с рецепторами клеток, делает их проницаемыми для глюкозы. Чем больше уровень глюкозы в крови, тем больше инсулина выделяет поджелудочная железа. Основными инсулин-чувствительными тканями являются мышцы (60-70% захвата глюкозы), печень (~30%) и жировая ткань (до 10%). В состоянии ИР клетки этих тканей становятся менее чувствительными как к эндогенному, так и экзогенному инсулину. При этом нарушения метаболизма касаются не только углеводов, но жиров — увеличение липолиза в адипоцитах и белков — нарушение синтеза белка в мышцах, предрасполагающее к саркопении [20].

ИР тесно связана с ожирением, гипертонией, гипергликемией, синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. Как ключевой компонент последнего, ИР также связана с неалкогольной жировой болезнью печени. Вот несколько факторов, участвующих в ее патогенезе в условиях ИР: снижение антилипидного эффекта инсулина, способствующее синтезу триглицеридов,

повышенное высвобождение свободных жирных кислот, их накопление в виде эктопического жира, а также генетическая предрасположенность, условия окружающей среды и нарушения кишечной микробиоты [21]. ИР охватывает широкий спектр расстройств, таких как нарушения сигнальных инсулиновых путей и функции митохондрий [22], микросудистая дисфункция [23] и воспаление [24].

ИР является ФР развития СД и ССЗ. В основе снижения чувствительности к инсулину может лежать нарушение способности инсулина подавлять продукцию глюкозы в печени и/или стимулировать захват глюкозы периферическими тканями. Компенсаторная гиперинсулинемия постепенно переходит в гипоинсулинемию, что сопровождается клиническими признаками СД 2 типа. ИР приводит к усугублению таких ФР ССЗ, как артериальная гипертензия, высокий уровень триглицеридов, низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, и является независимым ФР развития ишемической болезни сердца. Кроме того, ИР увеличивает риск развития СД 2 типа, причем этот риск увеличивается с возрастом у мужчин и женщин.

Золотым стандартом измерения чувствительности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический “клэмп”-тест. Однако методическая сложность проведения этого теста делает невозможным его применение в широкой практике: он используется только в научных исследованиях. С помощью “клэмп”-теста ИР определяют у 25% здоровых людей.

Как метод скрининга ИР наибольшее распространение в клинической практике получил пероральный глюкозо-толерантный тест (ПГТТ) — 2-часовой уровень глюкозы при его проведении. Было отмечено, что между тканевой ИР к инсулину, оцененной с помощью “клэмп”-теста, и инсулиновым ответом на нагрузку глюкозой существует достоверная связь. Действительно, ПГТТ определяет не чувствительность к инсулину, а наличие и степень выраженности гиперинсулинемии, являющейся центральным звеном в патогенезе метаболического синдрома. Поэтому, с клинической точки зрения, представляется более важным определение гиперинсулинемии, а не собственно ИР.

Другим методом оценки ИР является индекс ИР HOMA-IR (HOMeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), который рассчитывается исходя из концентрации иммунореактивного инсулина, определенного радиоиммунологическим методом, и глюкозы: $\text{инсулин натошак (мкЕд/мл)} \cdot \text{глюкоза натошак (ммоль/л)} / 22,5$. Норма индекса HOMA-IR $< 2,5$ [25]. СД 2 типа относится к состояниям хронической гипергликемии, обусловленной нарушением ИР и относительной инсулиновой недостаточностью. ИР выявляется в 85-90% случаев при диа-

гностике СД 2 типа. Тем не менее, даже при выраженной резистентности тканей к инсулину нарушение регуляции углеводного обмена может отсутствовать, пока не возникнут дефекты в компенсаторных механизмах повышения секреции инсулина. При наличии ИР со временем ресурсы β -клеток истощаются, причем этот процесс может ускоряться на фоне прогрессирующего нарушения метаболизма в тканях. Прогрессирующее повышение концентрации глюкозы в плазме, так называемая глюкозотоксичность, вызывает нечувствительность β -клеток к глюкозе, возможно, при участии реакций окислительного стресса. В состоянии гипергликемии значительный вклад в нарушение секреции инсулина вносит избыточная концентрация свободных жирных кислот — “липотоксичность”, что, в конечном итоге, приводит к функциональным нарушениям и усилению апоптоза.

Влияние ИР на старение сердца

В настоящее время признают существование “диабетической” кардиомиопатии, в развитии которой главную роль играет гипергликемия и ИР. Было показано, что “метаболическая” кардиомиопатия может предшествовать манифестации СД 2 типа. В шведском когортном исследовании с 9-летним периодом наблюдения и участием 1187 мужчин в возрасте ≥ 70 лет без патологии клапанов сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН) было доказано, что ИР является ФР развития декомпенсации сердечной недостаточности независимо от наличия СД 2 типа и обычных ФР ССЗ. ИР в данном исследовании оценивалась с помощью эугликемического “клэмп”-теста, что явилось его сильной стороной, несмотря на моноэтничность и моногендерность выборки пациентов. Сделано предположение, что развитие ХСН на фоне ожирения опосредовано через ИР [26].

В другом проспективном когортном исследовании — Cardiovascular Health Study — участвовало 4425 пациентов в возрасте ≥ 65 лет после исключения у них сердечной недостаточности и СД 2 типа. Это исследование отличалось от предыдущего более широким кругом обследования: определялись уровень мозгового натрийуретического пептида, точнее, его N-концевого предшественника (N-проМНП), а также стандартные ЭхоКГ параметры и тип ХСН: ишемический и неишемический — правда, с ограничением, учитывая отсутствие коронароангиографии.

Это исследование отличал более длительный период наблюдения: средний — 12, максимальный — 19 лет. Таким образом, из 52690 пациенто-лет у 1216 пациентов, в т.ч. у 1103 без предшествующего инфаркта миокарда, развилась впервые ХСН. Развитие ХСН было прямо пропорционально связано с уровнем инсулина/ИР даже после поправки на ряд ФР развития ХСН: возраст, пол, раса, уровень физи-

ческой активности, курение, употребление алкоголя, объем талии, уровень артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности [27].

Данное исследование не только подтвердило прежние представления о связи ИР с риском развития ХСН, но и расширило их. Связь ИР с развитием ХСН у пациентов без перенесенного ИМ позволила пойти вразрез с точкой зрения о решающей роли коронарной болезни сердца в развитии ХСН.

Более высокий уровень инсулина натощак у участников был достоверно связан с большими размерами левого предсердия, ММЛЖ и окружности талии. Связь между уровнем инсулина и аномальными показателями ЭхоКГ — увеличение размера предсердий и массы миокарда, была ранее отмечена и другими исследователями [28, 29]. Но авторы, используя дополнительные статистические поправки, показали, что данные ЭхоКГ изменения не ослабили, а усилили связь ИР с развитием ХСН [27].

Что касается уровня N-проМНП, то он оказался вопреки ожиданиям, обратно пропорционально связанным с уровнем инсулина. Авторы объяснили эту находку связью высокого уровня инсулина с ожирением, ссылаясь на результаты исследования, в котором уровень N-проМНП был ниже у людей с ожирением в сравнении с лицами с нормальным весом [30].

Исследование Cardiovascular Health Study показало, что ПГТТ, в сравнении с другими показателями ИР, наиболее сильно отражает связь последней с развитием ХСН. По мнению авторов, неконтролируемая гипергликемия, которая появляется, когда уровень инсулина уже не в состоянии поддерживать эугликемию, может оказывать дополнительное влияние на развитие ХСН. Таким образом, пациенты с гипергликемией и ИР могут получить большую пользу от коррекции этого ФР. А вот соотношение триглицериды/холестерин липопротеидов высокой плотности, как показало исследование, менее связано с развитием ХСН и является суррогатным показателем ИР в отличие от более чувствительного маркера ИР — уровня инсулина крови.

В процессе старения в миокарде происходит два типа патологических изменений: гипертрофия кардиомиоцитов и интерстициальный фиброз. Гипертрофия миокарда ЛЖ коррелирует с ИР, а интерстициальный фиброз больше зависит от уровня гипергликемии [31, 32]. Интерстициальный фиброз увеличивает жесткость ЛЖ, что, в свою очередь, является одним из важных патологических механизмов развития диастолической дисфункции.

Взаимосвязь между ИР и гипертрофией миокарда ЛЖ изучалась в исследовании, проводившемся в течение 20 лет в Швеции, в котором принимали участие 475 мужчин >70 лет; 157 из них

страдали артериальной гипертензией. Продemonстрировано, что показатели ПГТТ коррелировали с ИММЛЖ, но, ни относительная толщина стенок ЛЖ, ни ИММЛЖ не были связаны с уровнем глюкозы и инсулина натощак, проинсулина — предшественника инсулина, при расщеплении которого образуется инсулин и С-пептид. Это же исследование показало, что проявления ИР различны при разных формах геометрии ЛЖ: нормальной, концентрическом ремоделировании и концентрической и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. К примеру, уровень гликемии через 2 ч при ПГТТ, значение индекса ИР были достоверно выше при концентрическом ремоделировании миокарда ЛЖ, чем при нормальной его геометрии. Результаты исследования также показали, что ИР у пожилых людей в большей степени связана с концентрическим ремоделированием миокарда ЛЖ и в меньшей степени с его гипертрофией [29].

Влияние ИР на развитие диастолической дисфункции, важного признака старения сердца, было продемонстрировано в других работах. В одномоментном исследовании 1063 пациентов, средний возраст которых составил 62 года, было доказано, что ИР связана с диастолической дисфункцией ЛЖ независимо от возраста, артериального давления и индекса массы тела. Наибольшая разница в параметрах диастолической функции ЛЖ наблюдалась между людьми с метаболическим синдромом и без него. Снижение диастолической функции диагностировалось до развития СД 2 типа, и ассоциировалось с ИР, а не только с устойчиво сохраняющейся гипергликемией. В работе было показано, что люди с более выраженной ИР имели более высокий риск развития диастолической ХСН вне зависимости от других факторов, определяющих диастолическую функцию. А у пациентов с СД 2 типа наблюдалась наиболее выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ [33].

Результаты других исследований продемонстрировали прогрессирующее ухудшение параметров диастолической функции ЛЖ в зависимости от количества критериев метаболического синдрома, в развитии которого, как известно, лежит ИР [34, 35]. У 57 пациентов с атеросклеротическим поражением аортального клапана и не страдавших СД 2 типа, изучали связь между ИР и функцией миокарда ЛЖ. Причем исследование последней проводили с использованием метода отслеживания пятнистых структур (“спекл-трекинга”) ЭхоКГ. Авторы пришли к выводу, что данная методика является более чувствительной для оценки субклинических изменений как систолической, так и диастолической функции ЛЖ, чем стандартная ЭхоКГ. А ИР является важным предиктором субклинической кардиомиопатии, независимым от сопутству-

ющего абдоминального ожирения и гипертрофии миокарда ЛЖ [36].

Несколько патофизиологических механизмов могут объяснять влияние ИР на развитие диастолической дисфункции ЛЖ. Инсулин стимулирует усвоение глюкозы и процессы окисления, что увеличивает поглощение клетками свободных жирных кислот. В то же время выработка инсулина тормозит их использование для образования энергии. Таким образом, проявления ИР заключаются в уменьшении энергоснабжения миокарда за счет изменения источника энергии с глюкозы на свободные жирные кислоты [37, 38]. К другим патофизиологическим механизмам влияния ИР относят увеличение интерстициального фиброза в миокарде, активацию симпатической нервной системы, увеличение постнагрузки на сердце за счет повышения артериальной жесткости, усиление окислительного стресса [39, 40].

Гипергликемия и старение сердца

СД 2 типа является независимым ФР развития ХСН. Это было доказано еще несколько десятилетий назад в Фремингемском исследовании [41]. В недавней публикации 2015г было показано, что у людей, страдающих СД 2 типа, риск развития ХСН в 2 раза выше, чем у лиц без нарушений углеводного обмена. С 1993г по 1996г в это исследование были включены 1296 пациентов с СД 2 типа. Наблюдение продолжалось 12 лет. Было доказано, что у пациентов с СД 2 типа при одинаковых ФР развития ССЗ симптомы ХСН возникали на 4-5 лет раньше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена, а смерть таких пациентов наступала на 4 года раньше, чем в общей популяции. Но, в целом, распространенность ХСН у людей, страдающих СД 2 типа, снизилась в сравнении с ранее проводимыми исследованиями, скорее всего, вследствие лучшего контроля за лечением СД 2 типа [42].

Большинство проведенных ЭхоКГ исследований у пациентов, страдающих СД 2 типа, показало, что независимо от возраста, индекса массы тела и наличия артериальной гипертензии для них характерно увеличение толщины стенок ЛЖ без увеличения ММЛЖ, что соответствует концентрическому ремоделированию миокарда ЛЖ [43, 44]. Увеличение размеров левого предсердия было обнаружено у пациентов с СД 2 типа независимо от ИММЛЖ и пола [45].

Влияние СД 2 типа на структуру и функцию миокарда ЛЖ трудно дифференцировать с пораже-

нием сердца на фоне атеросклероза коронарных артерий, артериальной гипертензии и возрастных изменений из-за сходства их проявлений, суть которых в нарушении диастолической функции миокарда ЛЖ. Тем не менее, в настоящее время признается существование специфической диабетической кардиомиопатии.

В патогенезе диабетической кардиомиопатии, помимо ИР, важную роль играет устойчивая гипергликемия, способствующая усилению гликирования интерстициальных белков таких как коллаген, и сохранению конечных продуктов гликирования во внеклеточном матриксе [46], что приводит к дальнейшему увеличению жесткости миокарда.

СД 2 типа является возможной причиной кардиомиопатии, которая изначально расценивается как первичная. По результатам эпидемиологического исследования, включавшего 90 тыс. пациентов, средний возраст которых составил 66 лет, СД 2 типа наиболее часто был диагностирован у больных, госпитализированных с диагнозом идиопатической кардиомиопатии [47].

СД 2 типа оказывает влияние как на миокард ЛЖ, так и на сосудистую стенку, т.е. усиление жесткости миокарда из-за повышенной постнагрузки на сердце возможно за счет увеличения жесткости сосудов. Таким образом, структурные изменения миокарда, возникающие при СД 2 типа, могут быть опосредованы влиянием нарушенного углеводного обмена на сосудистую стенку.

Заключение

Влияние нарушений углеводного обмена на старение миокарда начинается уже на стадии ИР, что подтверждают результаты многочисленных исследований. ИР нередко предшествует развитию ХСН — структурным и функциональным изменениям в сердце, в т.ч. возраст-ассоциированным. Масштабные клинические исследования по таргетной терапии ИР у лиц с риском развития ХСН до настоящего времени не проводились. Тем не менее, следует полагать, что известные на сегодня меры, направленные на коррекцию ИР: снижение веса с помощью соблюдения диеты и физической активности, а также медикаментозная сенсibilизация инсулина, — могут предотвратить или задержать прогрессирование ХСН, привести к снижению расходов на ее лечение. Раннее выявление и коррекция нарушений углеводного обмена, как ФР развития ХСН, могут стать одним из возможных способов замедления преждевременного старения сердца.

Литература

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 188-97.
2. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Invited review: aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2591-7.
3. Lakatta EG. Heart aging: a fly in the ointment? *Circ Res* 2001; 88: 984-6.
4. Paternostro G, Vignola C, Bartsch DU, et al. Age-associated cardiac dysfunction in *Drosophila melanogaster*. *Circ Res* 2001; 88: 1053.
5. Inuzuka Y, Okuda J, Kawashima T, et al. Suppression of phosphoinositide 3-kinase prevents cardiac aging in mice. *Circulation* 2009; 120: 1695-703.
6. Lakatta EG. Cardiovascular aging in health. *Clin Geriatr Med* 2000; 16: 419-44.
7. Levy D. Left ventricular hypertrophy. Epidemiological insights from the Framingham Heart Study. *Drugs* 1988; 35 (Suppl 5): 1-5.
8. Swinne CJ, Shapiro EP, Jamart J, et al. Age-associated changes in left ventricular outflow tract geometry in normal subjects. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1070-3.
9. Leibowitz D, Gilson D. Echocardiography and the Aging Heart. *Current Cardiovascular Imaging Reports* 2012; 5(6): 501-6.
10. Kavel N, Turkbey EB, Carr JJ, et al. Normal left ventricular myocardial thickness for middle aged and older subjects with SSFP cardiac MR: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5(4): 500-8.
11. 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.
12. Horn MA, Graham HK, Richards MA, et al. Age-related divergent remodeling of the cardiac extracellular matrix in heart failure: collagen accumulation in the young and loss in the aged. *J Mol Cell Cardiol* 2012; 53: 82-90.
13. Steiner I, Hájková P. Patterns of isolated atrial amyloid: a study of 100 hearts on autopsy. *Cardiovasc Pathol* 2006; 15(5): 287-90.
14. Barasch E, Gottdiener JS, Larsen EK, et al. Clinical significance of calcification of the fibrous skeleton of the heart and atherosclerosis in community dwelling elderly. *The Cardiovascular Health Study (CHS)*. *Am Heart J* 2006; 151: 39-47.
15. 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.
16. 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.
17. Chinnaiyan KM, Alexander D, Maddens M, McCullough PA. Curriculum in cardiology: integrated diagnosis and management of diastolic heart failure. *Am Heart J* 2007; 153: 189-200.
18. Correia LC, Lakatta EG, O'Connor FC, et al. Attenuated cardiovascular reserve during prolonged submaximal cycle exercise in healthy older subjects. *JACC* 2002; 40: 1290-7.
19. 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.
20. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nature Reviews Endocrinology* 2014; 10: 293-302.
21. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013; 5: 1544-60.
22. Ahn J, Lee H, Im SW, et al. Allyl isothiocyanate ameliorates insulin resistance through the regulation of mitochondrial function. *The J Nutr Biochem* 2014; 25: 1026-34.
23. Karaca U, Schram MT, Houben AJHM, et al. Microvascular dysfunction as a link between obesity, insulin resistance and hypertension. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103: 382-7.
24. Li Chen, Rui Chen, HuaWang, Fengxia Liang. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International J Endocrinol* 2015; Article ID 508409, 9 pages, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/508409>.
25. Kalogeropoulos A, Georgiopoulos V, Harris TB, et al. Glycemic status and incident heart failure in elderly without history of diabetes mellitus: the health, aging, and body composition study. *J Card Fail* 2009; 15:593-9.
26. Ingelsson E, Sundström J, Arnlov J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334-41.
27. Banerjee D, Biggs ML, Mercer L, et al. Insulin Resistance and Risk of Incident Heart Failure. *Cardiovascular Health Study*. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 364-70.
28. Page A, Dumesnil JG, Clavel MA, et al. ASTRONOMER Investigators. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *JACC* 2010; 55: 1867-74.
29. Sundström J, Lind L, Nyström N, et al. Left ventricular concentric remodeling rather than left ventricular hypertrophy is related to the insulin resistance syndrome in elderly men. *Circulation* 2000; 101: 2595-600.
30. Das SR, Drazner MH, Dries DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 2163-8.
31. Solang L, Malmberg K, Ryden L. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1999; 20: 789-95.
32. Candido R, Forbes JM, Thomas MC, et al. A breaker of advanced glycation end products attenuates diabetes-induced myocardial structural changes. *Circ Res* 2003; 92: 785-92.
33. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett Jr JC, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
34. Delas Fuentes L, Brown AL, Mathews SJ, et al. Metabolic syndrome is associated with abnormal left ventricular diastolic function independent of left ventricular mass. *Eur Heart J* 2007; 28: 553-9.
35. Ayalon N, Gopal DM, Mooney DM, et al. Preclinical left ventricular diastolic dysfunction in metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2014; 114: 838-42.
36. Utsunomiya H, Yamamoto H, Kunita E, et al. Insulin resistance and subclinical abnormalities of global and regional left ventricular function in patients with aortic valve sclerosis. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 86.
37. Abel ED, O'Shea KM, Ramasamy R. Insulin resistance: metabolic mechanisms and consequences in the heart. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2068-76.
38. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation* 2007; 115: 3213-23.
39. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 2246-52.
40. Park JS, Nam JS, Cho MH, et al. Insulin resistance independently influences arterial stiffness in normoglycemic normotensive postmenopausal women. *Menopause* 2010; 17: 779-84.
41. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 24: 2035-8.
42. Davis T, Davis WA. Predictors and outcome of heart failure complicating type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study. *American Diabetes Association 2015 Scientific Sessions*; June 7, 2015; Boston, MA.
43. Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 2949-51.
44. Devereux RB, Roman MJ, Parancas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function. The strong heart study. *Circulation* 2000; 101: 2271-6.
45. Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, et al. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function. *Circulation* 2003; 107: 448-54.
46. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation* 2006; 114: 597-605.
47. Bertoni AG, Tsai A, Kasper EK, Brancati FL. Diabetes and idiopathic cardiomyopathy. A nationwide case-control study. *Diabetes Care* 2003; 26: 2791-5.