



Società Italiana di
Gerontologia e
Geriatria

ARTICOLO DI AGGIORNAMENTO
REVIEW

Sezione biogerontologica

La relazione tra metabolismo energetico basale e *lifespan*: il costo energetico dell'omeostasi

Endeavor of high maintenance homeostasis: resting metabolic rate and the legacy of longevity

C. RUGGIERO, R. SERRA, G. DELL'AQUILA, F. PATACCHINI, N.H. NGUYEN, E. ZAMPI, A. CHERUBINI, L. FERRUCCI*

Istituto di Geriatria e Gerontologia, Università di Perugia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Perugia; * Longitudinal Studies Section, Clinical Research Branch, National Institute on Aging, Baltimore, USA.

Parole chiave: Metabolismo basale • Omeostasi • Invecchiamento

Key words: Basal metabolic rate • Homeostasis • Aging

Introduzione

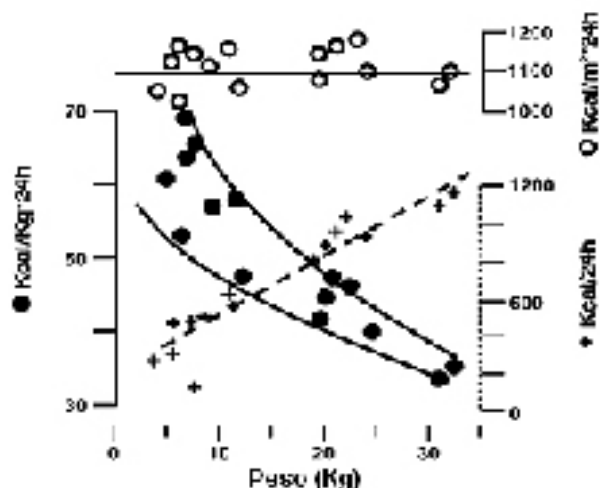
Il metabolismo è l'insieme dei processi attraverso cui l'organismo trasforma i substrati energetici in energia fruibile ai fini della sopravvivenza ¹. In ambito gerontologico, l'ipotesi che il metabolismo energetico si associa all'invecchiamento risale all'inizio del XX secolo. È del 1883 la prima pubblicazione scientifica sulla relazione tra metabolismo energetico basale (MEB) e taglia corporea di differenti specie di cani (Fig. 1) ², e del 1927 la teoria del *rate of living* proposta da Pearl ³. Secondo questa teoria, gli organismi viventi sono dotati di una *vitalità intrinseca* – *inherent vitality* che si esaurisce ad una velocità proporzionale a quella dello sviluppo corporeo. Il razionale di questa teoria si basava sull'osservazione che gli animali mantenuti a temperature ambientali più elevate di quella ideale tendevano ad avere una vita più breve, probabilmente in relazione ad una maggiore attività e ad un più alto indice metabolico, inteso come dispendio energetico per unità di massa, rispetto a quelli che rimanevano alla temperatura ideale ³.

L'ipotesi che l'indice metabolico potesse configurarsi quale "l'orologio biologico" dell'organismo era già stata suggerita dalla pubblicazione della curva "topo-elefante" di Benedict-Harris ⁴ (1919), che mostrava come animali di piccola taglia avevano un indice metabolico più elevato ed una durata di vita inferiore rispetto agli animali di taglia maggiore (Fig. 2).

■ Ringraziamenti: questo articolo è stato sviluppato con l'apporto dell'Intramural Research Program dell'Istituto Nazionale di Salute e Istituto Nazionale sull'invecchiamento.

■ Corrispondenza: dott.ssa Carmelinda Ruggiero, Istituto di Geriatria e Gerontologia, Università di Perugia, Ospedale S. Maria della Misericordia, Blocco A Piano 4, piazzale Menghini 1, 06156 Perugia - Tel. +39 075 578 3722 - Fax +39 075 573 3878 - E-mail: ruggieroc07@hotmail.it

Fig. 1. Diagramma di Rubner. Il diagramma illustra la relazione tra MEB (Kcal/Kg*24h), consumo calorico totale per ora (Kcal/24h), consumo calorico totale per m² di superficie corporea (Kcal/m²*24h) e peso corporeo (Kg) di 15 cani di razze differenti.

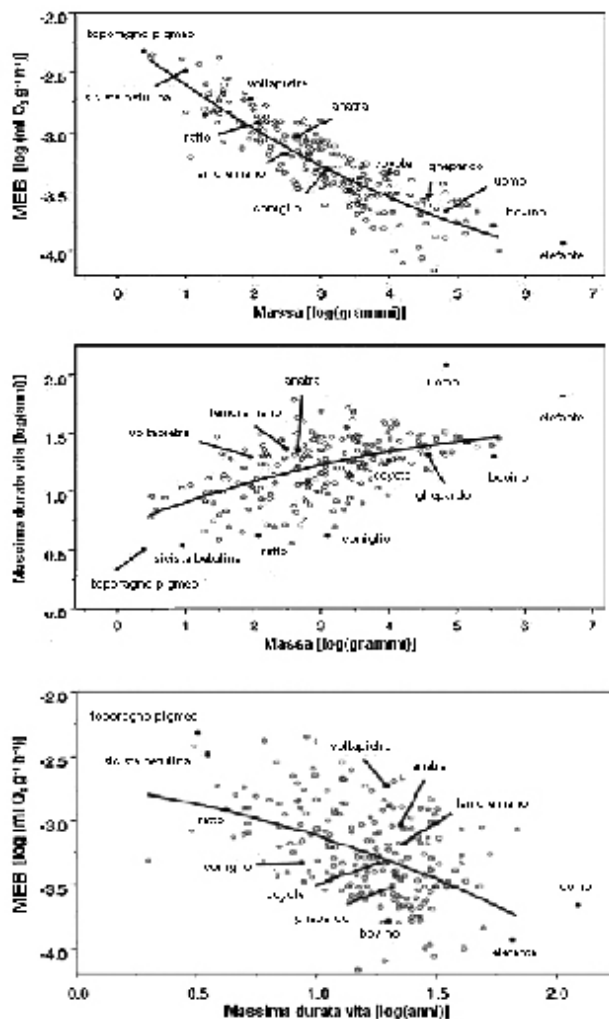


(+ = MEB in Kcal/24 h; ● = Kcal/Kg peso corporeo 24 h; ○ = Kcal m²*24h²).

Nello stesso periodo, la relazione tra indice metabolico e durata di vita fu applicata in diversi ambiti scientifici alimentando il dibattito sull'esistenza di una "legge universale", cioè l'esistenza di una simile relazione, espressa mediante equazione matematica, tra indice metabolico e durata di vita in organismi animali e vegetali^{5,6}. Nel 1956, la teoria dello stress ossidativo (*free-radical theory of aging*) si impose nel dibattito gerontologico in quanto unica in grado di spiegare la relazione tra indice metabolico e durata di vita. Secondo tale teoria, gli organismi con alto indice metabolico accumulano più velocemente specie reattive dell'ossigeno (ROS) che conseguentemente danneggiano le strutture biologiche cellulari e così accelerano il processo di senescenza e morte^{8,9}. Numerosi studi sono stati condotti allo scopo di dimostrare la validità della teoria dello stress ossidativo. Inizialmente, le evidenze scientifiche mostravano che un'eccessiva produzione di ROS sembrava favorire l'invecchiamento a causa dell'accumularsi di danni a carico delle strutture cellulari, alterandone la funzione fino a determinarne la morte cellulare. Al contrario, la teoria del *rate of living* è stata progressivamente abbandonata⁹ lasciando insoluti molti quesiti. A nostro parere, proprio lo studio del metabolismo energetico e dei fattori che lo influenzano potrebbe aiutarci a spiegare i meccanismi alla base della diffe-

rente longevità tra individui e probabilmente i processi che conducono alla fragilità. Questa considerazione deriva da recenti studi che se da un lato dimostrano che i ROS svolgono il ruolo di messaggeri intracellulari fisiologici, pertanto necessari al corretto mantenimento e funzionamento delle strutture cellulari, dall'altra che gli interventi associati ad una riduzione dell'indice metabolico, ad esempio la restrizione calorica, migliorano numerosi parametri biologici associati allo stato di salute e hanno un impatto favorevole sulla longevità sia in modelli animali che nell'uomo¹⁰⁻¹².

Fig. 2. Relazione tra MEB, peso corporeo e massima durata di vita in 241 animali (153 terrestri ed 88 volatili) secondo i dati raccolti nel database AnAge (<http://genomics.senescence.info/species/query.pho>).



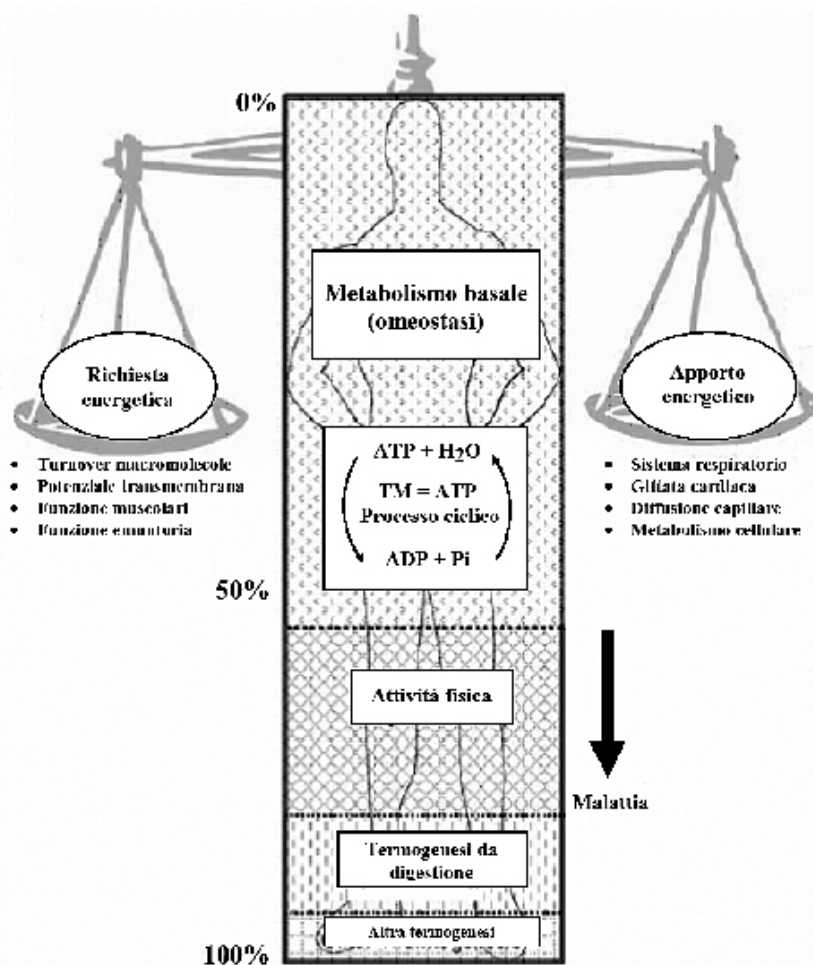
Misurazione del metabolismo energetico nell'uomo

Diverse sono le modalità con cui si misura il metabolismo energetico. Il metabolismo energetico basale (MEB) corrisponde alla minima richiesta energetica dell'organismo a digiuno, in condizioni di riposo, fisico e psichico, in un ambiente a temperatura costante ed in assenza di altri fattori stimolanti. Il metabolismo energetico massimale (MEM) rappresenta la richiesta energetica dell'organismo in condizioni di sforzo fisico massimale.

Il MEB è responsabile del 60-70% del consumo energetico totale giornaliero a cui l'attività fisica contribuisce solo per il 15-30% (Fig. 3)¹³⁻¹⁵. La misurazione del MEB è complessa sia a causa delle difficoltà nel riprodurre le condizioni ideali di riposo, sia per i numerosi fattori che possono comunque influenzarlo, quali lo stato nutrizionale, il livello di attività fisica, la temperatura corporea (ad esempio, l'incremento di 1°C di temperatura corporea si associa ad un incremento del 13% del MEB), il ciclo mestruale ed il livello di vigilanza¹⁶⁻¹⁷.

Il MEB si misura come energia consumata (Kcal) per unità di massa corporea (Kg) nell'unità di tempo (24h): si tratta di una stima globale dell'intero organismo. Il gold standard per la misurazione del MEB è la calorimetria diretta; la calorimetria indiretta è un'alternativa valida e molto più economica¹⁸⁻¹⁹. Entrambe le metodiche comunque non consentono una stima del contributo isolato dei singoli organi e tessuti.

Fig. 3. Rappresentazione grafica dell'ipotetico legame tra MEB e stato di salute. Il MEB rappresenta il 60-70% del dispendio energetico giornaliero ed è responsabile del mantenimento dell'integrità strutturale e funzionale dell'organismo. Il MEB potrebbe essere equiparato alla velocità con cui l'organismo trasforma ciclicamente $ATP + H_2O$ in $ADP + Pi$ per mantenere l'omeostasi in condizioni di riposo (TM- tasso Metabolico). In presenza di noxae patogene sia intrinseche (es. infiammazione cronica, cancro) che estrinseche (es. infezione, lesioni traumatiche), il mantenimento dell'omeostasi richiede la disponibilità/produzione di una maggiore quantità di energia. La nostra ipotesi è che non sempre è possibile aumentare la produzione in modo da soddisfare il fabbisogno di tutti i sistemi dell'organismo, pertanto si realizzerebbe una redistribuzione energetica dal comparto dei sistemi nobili (quali sistema muscolo-scheletrico e sistema nervoso centrale) a quello delle funzioni vitali (sistema cardio-respiratorio, epatico e renale) che si palesa con un aumento del MEB. Nel momento in cui tale redistribuzione energetica diventa cronica, come spesso si rileva nei soggetti anziani affetti da comorbidità e disabilità, essa determina una loro elevata suscettibilità ad eventi avversi anche in presenza di eventi stressanti di minima entità. Il soggetto fragile, cioè a rischio di disabilità, istituzionalizzazione e morte, è quello che riesce a mantenere l'omeostasi in virtù della cronica redistribuzione energetica dal comparto fisico-cognitivo a quello delle funzioni vitali, e pertanto caratterizzato da un MEB notevolmente elevato rispetto all'età, alla composizione corporea ed al livello di attività fisica.



Fattori correlati al MEB

ETÀ E SESSO

Il MEB è l'unico parametro vitale che dalla nascita alla morte dell'individuo si riduce seppure con un andamento bifasico²⁰. La prima fase è quella del declino rapido che inizia alla nascita e porta ad una perdita del 70% del valore iniziale in corrispondenza della terza decade di vita, cioè quando l'organismo ha raggiunto il massimo livello di complessità e maturità, inclusa la massima espansione dell'area alveolare, la massima capacità riproduttiva e la migliore forma fisica²¹⁻²². La seconda fase si caratterizza per un declino più lento che si realizza dalla terza decade di vita fino alla morte²³. È interessante notare che la donna tende ad avere un MEB inferiore a quello dell'uomo, probabilmente in relazione alla differente composizione corporea ed al differente assetto ormonale, e contemporaneamente presenta un'aspettativa di vita maggiore rispetto a quella dell'uomo.

SISTEMA NEUROENDOCRINO

Numerosi ormoni sono coinvolti nel determinismo del MEB. Ad esempio, gli ormoni tiroidei aumentano il MEB, anche se il meccanismo con cui ciò avviene è ancora controverso¹⁵⁻²⁴. I livelli circolanti di testosterone e di deidroepiandrosterone si associano positivamente al MEB e questa relazione sarebbe spiegata dagli effetti diretti ed indiretti che tali ormoni esercitano sulla composizione corporea²⁵. L'amenorrea e la malnutrizione sono condizioni che si associano ad una significativa riduzione del MEB²⁶. Tuttavia, le attuali conoscenze non chiariscono se il declino del MEB associato all'età è da attribuirsi alle modificazioni dell'assetto ormonale (es. ridotti ormoni della crescita, testosterone e aumentata resistenza insulinica), così come non è facilmente spiegabile il progressivo ridursi del MEB in corrispondenza dello scatto di crescita puberale.

Alcune ipotesi proposte a spiegare il declino del MEB associato all'età si basano sulla progressiva riduzione dei recettori β -adrenergici, l'ipoattività del sistema nervoso autonomo (es. ritardato rilascio di norepinefrina, riflesso di vasocostrizione diretto, incremento del tono muscolare e brivido)²⁷⁻²⁸ ed una secrezione ormonale inappropriata (ad esempio, a carico dell'asse tiroideo o di quello ipotalamo-surrenalico)²⁸⁻²⁹. A supporto di tale ipotesi vi sono il riscontro di un maggior numero di recettori β -adrenergici e

di un MEB più elevato in anziani che effettuano regolarmente esercizi di resistenza aerobica rispetto a quelli sedentari³⁰⁻³¹.

PESO CORPOREO

Il MEB è direttamente proporzionale al peso corporeo che è espressione della massa corporea dell'individuo (es. un topo di 20 grammi ha un indice metabolico sei volte maggiore rispetto a quello di un uomo di 70 kg). La relazione tra MEB e massa corporea è espressa dalla legge $MEB = aM^b$, in cui a è una costante che dipende dalle caratteristiche dell'organismo, M è la massa espressa in Kg, b è l'esponente universale che sembra avere lo stesso valore tra diversi organismi viventi. Il valore di b è stato oggetto di un vivace dibattito: sarebbe pari a $2/3$ in accordo alla "legge della superficie" di Rubner, o più simile a $3/4$ secondo gli studi di Kleiber³². Hemmingsen³³ suggerisce che il valore di b dipende principalmente dall'equilibrio tra produzione di calore e consumo di ossigeno³⁴. Infatti, il MEB tende ad aumentare esponenzialmente con la massa corporea (M) solo e fino a quando l'organismo è in grado di garantire la dispersione del calore prodotto durante le reazioni di acquisizione di substrati, di trasformazione e di utilizzazione dei composti energetici a livello cellulare. In accordo a tale teoria, la superficie corporea rappresenterebbe il fattore limitante la dispersione del calore.

COMPOSIZIONE CORPOREA

Il principale determinante biologico del MEB è la massa muscolare³³⁻³⁶, tuttavia la differente composizione corporea tra individui spiega solo il 20% della variabilità del loro MEB³⁶⁻³⁷. Il rapporto tra la massa adiposa e quella muscolare spiega il 60% della variabilità di consumo di ossigeno a riposo (VO_2) tra individui, mentre l'età contribuisce per il 14%³⁸. Pertanto, le modificazioni associate all'età della massa muscolare spiegano solo parzialmente le modificazioni del MEB osservate nell'arco della vita³⁹⁻⁴³.

ATTIVITÀ FISICA

Nonostante venga misurato a riposo, il MEB è influenzato in maniera importante dall'attività fisica. Il metabolismo energetico aumenta durante l'esercizio ma rimane elevato per molte ore dopo la sospensione dell'attività fisica. Il regolare svolgimento di attività fisica aumenta il MEB e riduce la massa grassa⁴⁴⁻⁴⁵, ma rallenta il declino del MEB correlato all'età indipenden-

temente dagli effetti sulla composizione corporea⁴⁵. Non è ancora chiaro se un esercizio prolungato ed intenso possa contrastare completamente il declino del MEB associato all'invecchiamento⁴⁶⁻⁴⁹.

Dato che le prestazioni fisiche e mentali dell'individuo dipendono dai meccanismi con cui l'organismo genera e distribuisce energia fruibile a livello cellulare, è ipotizzabile che il declino del metabolismo energetico correlato all'età contribuisca allo sviluppo di disabilità in età avanzata. Nonostante evidenze scientifiche suggeriscono che il tessuto adiposo, piuttosto che quello muscolare, sia un importante fattore di rischio per disabilità, e che l'attivazione di strategie compensatorie e meccanismi di difesa, come quelli immunitari ed anti-apoptotici, richieda maggiore disponibilità energetica, in ambito geriatrico la relazione tra metabolismo energetico e disabilità è stata sostanzialmente trascurata.

DIETA

L'elevato introito calorico aumenta il MEB, mentre al contrario la restrizione calorica lo riduce^{48 50}. La termogenesi indotta dai processi digestivi contribuisce per il 10% al consumo energetico giornaliero. I soggetti che consumano molteplici pasti giornalieri vanno incontro ad un più prolungato aumento del MEB che tende a ridurre l'equivalente energetico dell'eccessivo introito dietetico. Inoltre, la termogenesi indotta dalla digestione di pasti ricchi di proteine e carboidrati è maggiore rispetto a quella di una dieta ricca di grassi. La termogenesi associata ai processi digestivi è accentuata dall'attivazione del sistema neurovegetativo simpatico e dalla stimolazione β -adrenergica⁵¹. Durante l'invecchiamento, la riduzione dell'introito calorico totale, della spesa energetica totale e del tono adrenergico contribuirebbero a spiegare, almeno in parte, il declino del MEB²⁰.

Stato di salute e malattia

Le malattie, l'uso di farmaci, così come qualunque evento stressante per l'organismo contribuiscono ad aumentare il MEB. L'aumento del MEB associato alle malattie croniche contribuirebbe a determinare un bilancio energetico negativo ed, infine, all'instaurarsi dello stato di cachessia^{52 53}. Molteplici sono i meccanismi che favoriscono l'aumento del MEB in presenza di uno stato di salute precario e/o di malattia.

Ad esempio, l'elevata conta di globuli bianchi così come l'aumentata sintesi di citochine pro-infiammatorie¹⁶, la tachicardia e la tachipnea, l'aumentata attività del sistema neurovegetativo simpatico sono condizioni associate ad un aumentato consumo di ossigeno e di substrati, e quindi determinano un aumentato dispendio energetico⁵⁴.

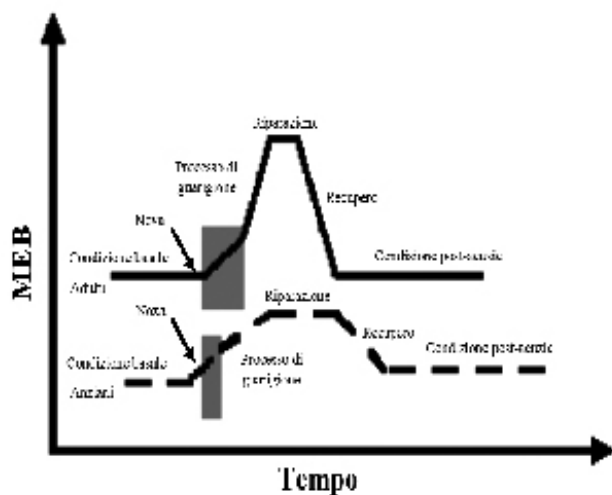
L'aumento del MEB che si osserva in concomitanza di malattia rappresenterebbe inizialmente un meccanismo di compenso dell'organismo nel tentativo di garantire l'equilibrio omeostatico e contemporaneamente contrastare e risolvere il danno procurato dalla malattia. Dal punto di vista gerontologico, è ipotizzabile che l'aumento del MEB secondario a malattia sia espressione della necessità di una quota energetica aggiuntiva rispetto a quella usualmente utilizzata dall'organismo. Questa ipotesi è in accordo con la teoria evoluzionistica secondo cui gli organismi biologici si sono evoluti sviluppando vie metaboliche atte a minimizzare il consumo energetico necessario alla loro sopravvivenza in condizioni basali, garantendo però una riserva metabolica da reclutare in condizioni di emergenza⁵⁵.

In quest'ottica, pertanto, lo stato di malattia in età avanzata è l'espressione di una progressiva perdita di complessità dell'organismo che è in grado di realizzare risposte sempre più semplici e stereotipate nei confronti di eventi stressanti, avendo perso i sistemi e/o meccanismi riverberanti tipici del soggetto sano in giovane età⁵⁶. Pertanto, la malattia cronica che determina un iniziale aumento compensatorio del MEB a lungo termine alimenta la dissipazione energetica, l'inefficienza e perdita di complessità dell'organismo che a cascata esauriscono le sue riserve funzionali fino a causarne la morte (Fig. 4). In tale scenario, il MEB può essere considerato un indice del costo energetico della sopravvivenza dell'organismo e, di conseguenza, molto correlato al suo stato di salute (Fig. 3).

Il MEB come orologio biologico dell'invecchiamento

Gran parte delle evidenze sulla relazione tra "durata di vita e metabolismo energetico e/o livello di attività" si basano su esperimenti condotti su modelli animali di *Caenorhabditis elegans*, *Musca comune* e *Drosophila melanogaster*. Questi studi hanno dimostrato che all'aumentare della temperatura ambientale gli animali presentano

Fig. 4. Traiettorie del processo di malattia nell'adulto rispetto all'anziano. Ciascuna linea rappresenta le modificazioni del MEB a seguito di malattie acute rispettivamente nel soggetto adulto e nell'anziano. Ciascuna fase della traiettoria che rappresenta il processo di malattia è più corta negli adulti rispetto agli anziani. Le persone anziane si caratterizzano per un più lento recupero e, quando questo è completato, mantengono un MEB più elevato rispetto al periodo precedente l'evento stressante. Questo implica che dopo il superamento della fase acuta di malattia, gli anziani hanno una minore disponibilità energetica per lo svolgimento di attività complesse fino a compromettere anche quelle basilari della vita quotidiana a fronte di un MEB più elevato rispetto a quello stimato in base all'età, alla composizione corporea ed al livello di attività fisica.



un più elevato livello di attività, a cui consegue una minore durata di vita, probabilmente in relazione ad un accelerato metabolismo energetico^{3 6 57}. L'ipotesi che il MEB sia correlato alla durata di vita è stata inoltre studiata in numerosi studi condotti rispettivamente su animali di differenti specie^{6 7 58}, su modelli di animali mutanti o transgenici⁵⁹⁻⁶¹ e, più di recente, su modelli sperimentali di restrizione calorica⁶². In particolare, è stato dimostrato che roditori e primati quando sottoposti a restrizione calorica presentano una riduzione del MEB e contemporaneamente una maggiore durata di vita. La restrizione calorica agirebbe sulla durata di vita, per esempio, rallentando il metabolismo, riducendo la sintesi di ROS, così come inibendo

l'attivazione di processi pro-infiammatori e rallentando la produzione di fattori indotti dall'ipossia⁶³, ma i suoi effetti nell'uomo non sono ancora chiari^{10 12}.

È noto che le donne hanno un MEB inferiore a quello degli uomini, sebbene entrambi i sessi presentano simili livelli di marker di stress ossidativo così come di sostanze antiossidanti⁶⁴. Tuttavia, l'ipotesi che un basso MEB sia un indicatore di buono stato di salute è in contrasto con i dati che dimostrano un sostanziale aumento del MEB nei soggetti che svolgono attività fisica. L'infanzia e l'adolescenza si caratterizzano per un elevato consumo di ossigeno, una più alta frequenza cardiaca e respiratoria, una più elevata temperatura corporea, un maggiore livello di attività fisica e psichica che giustificano l'elevato metabolismo energetico anche a causa della cospicua sintesi proteica necessaria per l'accrescimento corporeo^{65 66}.

La riduzione del volume di ossigeno consumato (MVO_2)⁶⁷ e della massa muscolare periferica²³ associata all'invecchiamento diminuirebbe la richiesta energetica a riposo. Quando si instaura uno stato di malattia, il MEB aumenta poiché è richiesta una maggiore quantità di energia per garantire l'equilibrio omeostatico e contrastare il danno indotto dalla malattia, il deterioramento e la rottura dei meccanismi di compenso.

Se la differenza di MEB tra il giovane e l'anziano potrebbe essere interpretato come espressione di una progressiva diminuzione dell'energia richiesta dall'organismo, al contrario le differenze tra gli individui della stessa fascia di età possono rivelare variabili gradi di instabilità clinica e pertanto di utilizzo delle riserve funzionali. In altre parole, la misurazione del MEB nelle persone anziane ci può dare informazioni sul rischio che queste hanno di sviluppare un declino funzionale o eventi avversi (Fig. 4). Se questa ipotesi potesse essere supportata da dati empirici, le misurazioni del MEB nei pazienti geriatrici potrebbero fornire importanti informazioni sul grado di instabilità del metabolismo energetico, e quindi sul grado di instabilità clinica e rischio di fragilità.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Gillooly JF, Brown JH, West GB, Savage VM, Charnov EL. *Effects of size and temperature on metabolic rate*. Science 2001;293:2248-51.
- ² Rubner M. *Über den Einfluss der Körpergrösse auf Stoff und Kraftwechsel*. Z Biol 1883;19:535-62.
- ³ Lints FA. *The rate of living theory revisited*. Gerontology 1989;35:36-57.
- ⁴ Benedict FG. *Vital Energetics: a study in comparative basal metabolism*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington 1938.
- ⁵ White CR, Seymour RS. *Sample size and mass range effects on the allometric exponent of basal metabolic rate*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2005;142:74-8.
- ⁶ Speakman JR. *Body size, energy metabolism and lifespan*. J Exp Biol 2005;208:1717-30.
- ⁷ Lovegrove BG. *The zoogeography of mammalian basal metabolic rate*. Am Nat 2000;156:201-19.
- ⁸ Sinclair DA. *Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation*. Mech Ageing Dev 2005;126:987-1002.
- ⁹ Beckman KB, Ames BN. *The free radical theory of aging matures*. Physiol Rev 1998;78:547-81.
- ¹⁰ Lane MA, Mattison JA, Roth GS, Brant LJ, Ingram DK. *Effects of long-term diet restriction on aging and longevity in primates remain uncertain*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004;59A:405-7.
- ¹¹ Speakman JR, Krol E, Johnson MS. *The functional significance of individual variation in basal metabolic rate*. Physiol Biochem Zool 2004;77:900-15.
- ¹² Mattson MP, Wan R. *Beneficial effects of intermittent fasting and caloric restriction on the cardiovascular and cerebrovascular systems*. J Nutr Biochem. 2005;16:129-37.
- ¹³ Rolfe DF, Brown GC. *Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals*. Physiol Rev 1997;77:731-58.
- ¹⁴ Hochachka PW, Beatty CL. *Patterns of control of maximum metabolic rate in humans*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2003;136:215-25.
- ¹⁵ Hulbert AJ, Else PL. *Basal metabolic rate: history, composition, regulation, and usefulness*. Physiol Biochem Zool 2004;77:869-76.
- ¹⁶ Levine TB, Levine AB. *Regional blood flow supply and demand in heart failure*. Am Heart J 1990;120:1547-51.
- ¹⁷ Donahoo WT, Levine JA, Melanson EL. *Variability in energy expenditure and its components*. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004;7:599-605.
- ¹⁸ Schoeller DA. *Recent advances from application of doubly labelled water to measurement of human energy expenditure*. J Nutr 1999;129:1765-8.
- ¹⁹ Haugen HA, Melanson EL, Tran ZV, Kearney JT, Hill JO. *Variability of measured resting metabolic rate*. Am J Clin Nutr 2003;78:1141-5.
- ²⁰ Wilson MM, Morley JE. *Invited review: Aging and energy balance*. J Appl Physiol 2003;95:1728-36.
- ²¹ Merkus PJ. *Effects of childhood respiratory diseases on the anatomical and functional development of the respiratory system*. Paediatr Respir Rev 2003;4:28-39.
- ²² Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. *Physiological changes in respiratory function associated with ageing*. Eur Respir J 1999;13:197-205.
- ²³ Henry CJ. *Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing*. Eur J Clin Nutr 2000;54:77-91.
- ²⁴ Meunier N, Beattie JH, Ciarapica D, O'Connor JM, Andriollo-Sanchez M, Taras A, et al. *Basal metabolic rate and thyroid hormones of late-middle-aged and older human subjects: the ZENTH study*. Eur J Clin Nutr 2005;59:53-7.
- ²⁵ De Pergola G. *The adipose tissue metabolism: role of testosterone and dehydroepiandrosterone*. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:59-63.
- ²⁶ Kaufman BA, Warren MP, Dominguez JE, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. *Bone density and amenorrhea in ballet dancers are related to a decreased resting metabolic rate and lower leptin levels*. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:2777-83.
- ²⁷ Esler M, Hastings J, Lambert G, Kaye D, Jennings G, Seals D. *The influence of aging on the human sympathetic nervous system and brain norepinephrine turnover*. Am J Physiol 2002;282:909-16.
- ²⁸ Bell C, Day DS, Jones PP, Christou DD, Petitt DS, Osterberg K, et al. *High energy flux mediates the tonically augmented betaadrenergic support of resting metabolic rate in habitually exercising older adults*. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3573-8.
- ²⁹ Gruenewald DA, Matsumoto AM. *Aging of the endocrine system and selected endocrine disorders*. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, Ouslander JG, Tinetti ME, eds. *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*. 5th ed. New York: McGraw-Hill 2003.
- ³⁰ Maeda T, Sugawara A, Fukushima T, Higuchi S, Ishibashi K. *Effects of lifestyle, body composition, and physical fitness on cold tolerance in humans*. J Physiol Anthropol Appl Human Sci 2005;24:439-43.
- ³¹ Poehlman ET, Danforth E Jr. *Endurance training increases metabolic rate and norepinephrine appearance rate in older individuals*. Am J Physiol. 1991;261:233-9.
- ³² Kleiber M. *Body size and metabolism*. Hilgardia 1932;6:315-53.
- ³³ Hemmingsen AM. *Energy metabolism is related to body size and respiratory surfaces and its evolution*. Rep Steno Mem Hosp Nord Insulin Lab 1960;9:1-110.
- ³⁴ Hoppeler H, Weibel ER. *Scaling functions to body size: theories and facts*. J Exp Biol 2005;208:1573-4.
- ³⁵ Tzankoff SP, Norris AH. *Longitudinal changes in basal metabolic rate in man*. J Appl Physiol 1978;33:536-9.
- ³⁶ Ravussin E, Swinburn BA. *Metabolic predictors of obesity: cross-sectional versus longitudinal data*. Int J Obes Relat Metab Disord 1993;17:28-31.
- ³⁷ Muller MJ, Bosy-Westphal A, Kutzner D, Heller M. *Metabolically active components of fat-free mass and resting energy expenditure in humans: recent lessons from imaging technologies*. Obes Rev 2002;3:113-22.
- ³⁸ Bader N, Bosy-Westphal A, Dilba B, Muller MJ. *Intra- and interindividual variability of resting energy ex-*

- penditure in healthy male subjects -biological and methodological variability of resting energy expenditure. *Br J Nutr* 2005;94:843-9.
- ³⁹ Byrne NM, Hills AP, Hunter GR, Weinsier RL, Schutz Y. *Metabolic equivalent: one size does not fit all*. *J Appl Physiol* 2005;99:1112-9.
 - ⁴⁰ Blanc S, Schoeller DA, Bauer D, Danielson ME, Tylavsky F, Simonsick EM, et al. *Energy requirements in the eighth decade of life*. *Am J Clin Nutr* 2004;79:303-10.
 - ⁴¹ Poehlman ET, Toth MJ, Webb GD. *Na-K pump activity contributes to the age-related decline in RMR*. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:1054-9.
 - ⁴² Krems C, Luhrmann PM, Strassburg A, Hartmann B, Neuhauser-Berthold M. *Lower resting metabolic rate in the elderly may not be entirely due to changes in body composition*. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:255-62.
 - ⁴³ Speakman JR, Selman C. *Physical activity and resting metabolic rate*. *Proc Nutr Soc* 2003;62:621-34.
 - ⁴⁴ Gilliat-Wimberly M, Manore MM, Woolf K, Swan PD, Carroll SS. *Effects of habitual physical activity on the resting metabolic rates and body compositions of women aged 35 to 50 years*. *J Am Diet Assoc* 2001;101:1181-8.
 - ⁴⁵ Lemmer JT, Ivey FM, Ryan AS, Martel GF, Hurlbut DE, Metter JE, et al. *Effect of strength training on resting metabolic rate and physical activity: age and gender comparisons*. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:532-41.
 - ⁴⁶ Suominen H, Heikkinen E. *Enzyme activities in muscle and connective tissue of M. vastus lateralis in habitually training and sedentary 33- to 70-year-old men*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1975;34:249-54.
 - ⁴⁷ Pannemans DL, Westerterp KR. *Energy expenditure, physical activity and basal metabolic rate of elderly subjects*. *Br J Nutr* 1995;73:571-81.
 - ⁴⁸ Brochu M, Starling RD, Ades PA, Poehlman ET. *Are aerobically fit older individuals more physically active in their free-living time? A doubly labeled water approach*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3872-6.
 - ⁴⁹ van Pelt RE, Dinneno FA, Seals DR, Jones PP. *Age-related decline in RMR in physically active men: relation to exercise volume and energy intake*. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281:633-9.
 - ⁵⁰ Mole PA. *Impact of energy intake and exercise on resting metabolic rate*. *Sports Med* 1990;10:72-87.
 - ⁵¹ Jones PP, Van Pelt RE, Johnson DG, Seals DR. *Role of sympathetic neural activation in age- and habitual exercise-related differences in the thermic effect of food*. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5138-44.
 - ⁵² Westerterp KR, Wilson SA, Rolland V. *Diet induced thermogenesis measured over 24 h in a respiration chamber: effect of diet composition*. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:287-92.
 - ⁵³ Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. *Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure*. *Ann Intern Med* 1994;121:860-2.
 - ⁵⁴ Riley M, Elborn JS, McKane WR, Bell N, Stanford CF, Nicholls DP. *Resting energy expenditure in chronic cardiac failure*. *Clin Sci (Lond)* 1991;80:633-9.
 - ⁵⁵ Pittman JG, Cohen P. *The pathogenesis of cardiac cachexia*. *N Engl J Med* 1964;271:453-60.
 - ⁵⁶ Hochachka PW, Somero GN. *Biochemical adaptation. mechanism and process in physiological evolution*. Oxford: Oxford University Press 2002.
 - ⁵⁷ Ferrucci L, Windham BG, Fried L. *Frailty in older persons*. *Genus* 2005;61:39-53.
 - ⁵⁸ Ragland SS, Sohal RS. *Ambient temperature, physical activity and aging in the housefly, Musca domestica*. *Exp Gerontol* 1975;10:279-89.
 - ⁵⁹ Speakman JR, van Acker A, Harper EJ. *Age-related changes in the metabolism and body composition of three dog breeds and their relationship to life expectancy*. *Aging Cell* 2003;2:265-75.
 - ⁶⁰ Shmookler Reis RJ, Ebert RH II. *Genetics of aging: current animal models*. *Exp Gerontol* 1996;1:69-81.
 - ⁶¹ Morris BJ. *A forkhead in the road to longevity: the molecular basis of lifespan becomes clearer*. *J Hypertens* 2005;23:1285-1309.
 - ⁶² Kenyon C. *The plasticity of aging: insights from long-lived mutants*. *Cell* 2005;120:449-60.
 - ⁶³ Lane MA, Ingram DK, Roth GS. *Nutritional modulation of aging in nonhuman primates*. *J Nutr Health Aging* 1999;3:69-76.
 - ⁶⁴ Kim HJ, Jung KJ, Yu BP, Cho CG, Choi JS, Chung HY. *Modulation of redox-sensitive transcription factors by calorie restriction during aging*. *Mech Ageing Dev* 2002;123:1589-95.
 - ⁶⁵ Rush JW, Sandiford SD. *Plasma glutathione peroxidase in healthy young adults: influence of gender and physical activity*. *Clin Biochem* 2003;36:345-51.
 - ⁶⁶ Ho SP, Chan-Yeung M, Chow KK, Ip MS, Mak JC. *Antioxidant enzyme activities in healthy Chinese adults: influence of age, gender and smoking*. *Respirology* 2005;10:305-9.
 - ⁶⁷ Holliday MA. *Metabolic rate and organ size during growth from infancy to maturity and during late gestation and early infancy*. *Pediatrics* 1971;47:169.