

Metabolismo energetico nell'anziano

Energetic metabolism in older person

E. SPAGNOLO, R. RADICCHI, M.F. CROCE, A. ELMO, T. MARIANI, E. ZAMPI, R. SERRA, C. RUGGIERO

Istituto di Geriatria e Gerontologia, Università di Perugia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Perugia

Parole chiave: Invecchiamento • Metabolismo energetico basale • Termogenesi post-prandiale • Dispendio energetico associato ad attività • Fragilità

Key words: Aging • Energetic metabolic rate • Post-prandial thermogenesis • Physical activity level • Fragility

Invecchiamento e metabolismo

L'idea che l'invecchiamento ed, in particolar modo, la durata di vita siano influenzate dal metabolismo energetico riconosce antiche radici gerontologiche. Rubner e Benedict osservavano che animali di massa corporea progressivamente crescente vivevano più a lungo in virtù di un più basso metabolismo energetico^{1,2}. Pearl, formulando la teoria gerontologica del "rate of living", formalmente ipotizzava che ogni organismo è dotato di una vitalità intrinseca – *inherent vitality* – che si consuma con una velocità proporzionale alla crescita e al dispendio energetico³. Il razionale di questa teoria si basava sull'osservazione che gli animali mantenuti a temperature ambientali più elevate rispetto a quelli in ambiente termoneutrale tendevano ad avere una durata di vita più breve, probabilmente in relazione ad una maggiore attività e ad un più alto indice metabolico, stimato come dispendio energetico per unità di massa. Negli anni '50 Harman ipotizzava che la causa della minore durata di vita degli animali di piccola taglia corporea fosse l'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) secondaria al loro più elevato metabolismo energetico⁴. Tuttavia, se inizialmente la produzione di ROS associata alla fosforilazione ossidativa veniva considerata principalmente causa di danno cellulare, recenti evidenze dimostrano come i ROS siano fisiologici messaggeri intracellulari necessari al mantenimento dell'equilibrio omeostatico degli organismi viventi, ridimensionandone il ruolo prevalentemente deleterio. Esistono pochi studi epidemiologici che abbiano valutato la relazione tra metabolismo energetico e durata di vita, tuttavia questi suggeriscono che un elevato metabolismo basale sia fattore di rischio di mortalità nell'uomo. Evidenze indirette sul possi-

bile effetto benefico di un basso metabolismo energetico derivano dallo studio CALERIE (*The Comprehensive Assessment of the Long Term Effects of Reducing Intake of Energy*) condotto in un campione di 48 soggetti sottoposti ad un intervento di restrizione calorica. Dopo 6 mesi, i partecipanti allo studio presentavano riduzione del peso, del metabolismo energetico basale e contemporaneamente decremento della temperatura corporea e degli indici di insulino resistenza, entrambi riconosciuti fattori di rischio per mortalità⁵.

Il metabolismo energetico e le sue componenti

Il metabolismo energetico rappresenta l'insieme di processi biochimici attraverso cui i substrati organici vengono trasformati in energia fruibile da parte dell'organismo allo scopo di garantirne l'omeostasi⁶. Le principali funzioni del metabolismo energetico sono quelle di garantire l'integrità strutturale e funzionale dell'organismo, generare l'energia necessaria all'esecuzione di lavoro meccanico e sostenere risposte efficaci atte a contrastare la deriva entropica dell'organismo indotta da eventi stressanti. Il metabolismo energetico è un indicatore della velocità con cui i molteplici sistemi dell'organismo sintetizzano ed utilizzano ATP in differenti condizioni di steady-state a sostegno dei processi vitali. In ambito clinico e di ricerca, il metabolismo energetico totale o dispendio energetico totale

(DET) di un individuo dipende per il 60-70% dal metabolismo energetico basale (MEB) o dispendio energetico basale, per il 15-30% dal dispendio energetico associato ad attività o *physical activity level* (PAL) e per il 10% dal dispendio energetico associato ai processi digestivi o termogenesi post-prandiale (Fig. 1). Esso si stima come energia consumata (kcal) per unità di massa corporea (kg) per unità di tempo (24 h) sulla base del consumo di ossigeno sia tramite calorimetria diretta, metodica gold standard, che tramite calorimetria indiretta.

Metabolismo Energetico Basale

Il MEB rappresenta il costo energetico minimo della sopravvivenza di un organismo adulto, sveglio, a riposo, in assenza di processi digestivi, di stress e in un ambiente termoneutrale. Si tratta di un indicatore della velocità con cui gli organi vitali ed i tessuti nobili dell'organismo trasformano ciclicamente $ATP + H_2O$ in $ADP + Pi$ per mantenerne l'omeostasi in condizioni di riposo⁷⁻⁹. Esso, pertanto, dipende totalmente dai processi di fosforilazione ossidativa mitocondriale a carico dei principali organi e tessuti¹⁰. Per unità di massa, il cuore ed il rene risultano

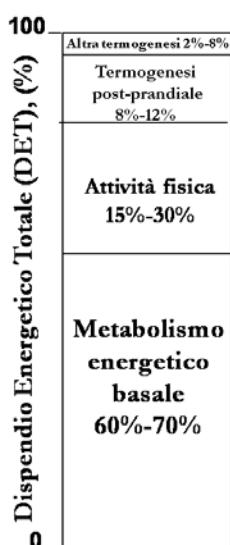
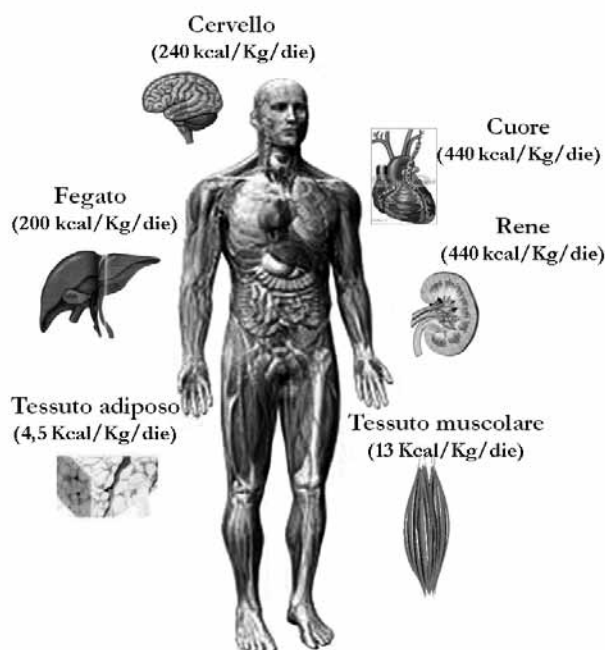


Fig. 1. Principali determinanti del metabolismo energetico nell'uomo.

Fig. 2. Dispendio energetico per unità di massa dei principali organi e tessuti dell'organismo.



Tab. I. Contributo al peso corporeo totale ed al metabolismo energetico basale dei principali organi e tessuti dell'organismo.

	Peso di organi e tessuti, kg (% del peso corporeo)			Contributo (%) al Metabolismo Energetico Basale		
	Uomo	Donna	Bambino	Uomo	Donna	Bambino
Fegato	1,8 (2,5)	1,4 (2,4)	0,5 (3,5)	21	21	14
Cervello	1,4 (2,0)	1,2 (2,1)	0,7 (9,5)	20	21	44
Cuore	0,3 (0,5)	0,24 (0,4)	0,04 (0,5)	9	8	4
Reni	0,3 (0,4)	0,275 (0,5)	0,05 (0,7)	8	9	6
Muscolo	28,0 (40,0)	17,00 (29,3)	1,87 (25,0)	22	16	6
Tessuto adiposo	15,0 (21,4)	19,00 (32,7)	1,50 (20,0)	4	6	2
Vari tessuti (osso, cute, intestino, ghiandole)	23,2 (33,09)	18,88 (32,6)	3,06 (40,7)	16	19	24
Totale	70,00 (100)	58 (100)	7,5 (100)	100 = 1680 kcal/die	100 = 1340 kcal/die	100 = 390 kcal/die

essere gli organi metabolicamente più attivi, seguiti in ordine da cervello, fegato, tessuto muscolare e tessuto adiposo (Fig. 2). Se il tessuto muscolare e quello adiposo rappresentano il 22% del peso corporeo e ad essi è attribuibile circa il 20% del dispendio energetico basale dell'intero organismo, il fegato o il cervello, pur contribuendo al peso corporeo rispettivamente per 1,8% e 1,4%, sono responsabili isolatamente di un dispendio energetico equiparabile a quello dell'intero tessuto muscolare (Tab. I).

Evidenze epidemiologiche dimostrano che le donne presentano un MEB più basso rispetto agli uomini per l'intero arco di vita e, secondo alcuni autori, ne sarebbero responsabili la diversa composizione corporea ed il differente assetto ormonale. Infatti, è stato dimostrato che la differenza del MEB nei due sessi si annulla quando la sua stima viene aggiustata per la massa magra, e che non esistono differenze in termini di consumo di ossigeno per grammo di tessuto muscolare in vitro sia quando isolato da uomini che da donne¹¹. Secondo altri autori, invece, circa il 20% della variabilità interindividuale del MEB non risulterebbe completamente giustificata dalla composizione corporea, dall'età, dal sesso e da fattori genetici¹².

Rispetto all'invecchiamento, il MEB è l'unico parametro vitale che dalla nascita alla morte dell'individuo si riduce con un andamento bifasico¹³. 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

fisica^{14 15}. La seconda fase si caratterizza per un declino più lento che si realizza dalla terza decade di vita fino alla morte. A fronte di numerose evidenze derivate da studi epidemiologici trasversali a favore di un declino lento e progressivo del MEB con l'invecchiamento¹⁶⁻¹⁸, solo due sono gli studi longitudinali esistenti. Keys valutando per un arco temporale di 17 anni un campione di 115 soggetti dimostrava che il MEB si riduce di circa l'1,2% per decade¹⁹. Dal nostro studio condotto in 1227 partecipanti del BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging- 972 uomini e 255 donne volontari sani valutati dal 1960 al 1982) è emerso sia che il declino del MEB non è lineare bensì accelera nelle fasi più avanzate della vita, sia che nei soggetti che muoiono durante il follow-up il MEB tende ad aumentare, a stabilizzarsi o a ridursi con una minore pendenza rispetto a quanto osservato in quelli sopravvissuti²⁰. Inoltre, il MEB è risultato essere un fattore di rischio di mortalità nell'uomo, indipendentemente da variabili di confondimento antropometriche, genetiche, funzionali, cliniche e legate allo stile di vita²⁰. La persistenza di un MEB più basso nei soggetti vivi al follow-up rispetto al progressivo incremento osservato nei soggetti deceduti sembrerebbe indicare che i primi sono in grado di mantenere l'equilibrio omeostatico con un minore dispendio energetico rispetto ai secondi che, invece, sono costretti ad incrementare il MEB nel tentativo di contrastare le noxae patologiche che concorrono ad alterare lo stato di salute. Molteplici sono le condizioni o i meccanismi che concorrono all'aumento del MEB in presenza di uno stato di salute precario e/o di malattia. Ad esempio, in corso di modificazioni acute dello stato di salute, l'elevata conta di globuli bianchi così come l'aumentata sintesi di

citochine pro-infiammatorie²¹, la tachicardia e la tachipnea, l'incrementata attività del sistema neu-rovegetativo simpatico sono responsabili di un maggior consumo di ossigeno e di substrati²². La nostra ipotesi è che negli anziani fragili l'aumento del MEB rappresenterebbe inizialmente un meccanismo compensatorio rivolto a garantire maggiori substrati energetici agli organi vitali nel tentativo di contrastarne l'elevata instabilità clinica. Tuttavia in quanto non in grado di sostenere un aumento del MEB per lunghi periodi, si realizza una redistribuzione energetica dal comparto dei sistemi nobili (quali sistema nervoso centrale e sistema muscolo-scheletrico) a quello delle funzioni vitali (sistema cardio-respiratorio, epatico e renale). Tale redistribuzione energetica nel tentativo di garantire il funzionamento degli organi vitali ridurrebbe la riserva funzionale cerebrale e muscolare contribuendo al processo disabilitante fisico e psichico spesso osservato negli anziani fragili²³. Pertanto, la valutazione sistematica del MEB negli individui anziani potrebbe contribuire alla precoce identificazione di condizioni sub-cliniche o atipiche responsabili dell'erosione della riserva omeostatica dell'organismo, predire modificazioni peggiorative dello stato di salute o eventi avversi maggiori, valutare precocemente l'impatto di strategie anti-fragilità e comprendere il grado di efficacia di interventi messi in atto per la gestione di anziani fragili. A sostegno di questa ipotesi sono i dati preliminari di un'indagine condotta in un campione di anziani ospedalizzati sottoposti a valutazioni seriate del MEB durante la degenza, dai quali emerge che il MEB è un parametro con notevole variabilità intraindividuale (modificazione media del 27% rispetto alla valutazione basale in un arco temporale medio di $14,03 \pm 6,92$ giorni) e con tendenza in alcuni soggetti a diminuire in altri ad aumentare nel breve arco temporale della degenza ospedaliera. Ad una prima valutazione sembra emergere che proprio i soggetti che presentano un incremento statisticamente significativo del MEB durante la degenza hanno un maggior rischio di mortalità, consumo di risorse ed eventi avversi a sei mesi dalla dimissione (Ruggero dati non pubblicati).

Termogenesi post-prandiale

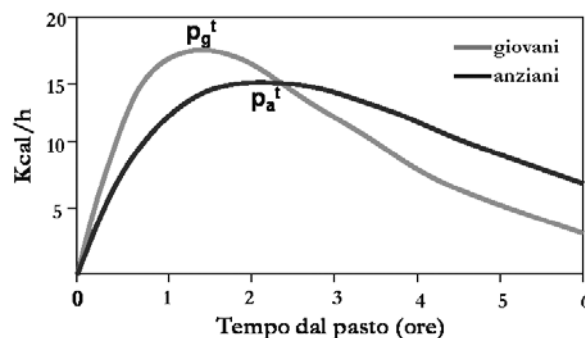
La termogenesi post-prandiale rappresenta il dispendio energetico associato a processi digestivi e alla costituzione di riserve energetiche come proteine, glicogeno e riserve adipose²⁴. L'assun-

zione, la digestione e l'assorbimento di nutrienti comporta una spesa energetica che si traduce in un incremento del consumo di ossigeno da 15 minuti a circa 6 ore dal pasto²⁵. Pochi studi hanno valutato le modificazioni associate all'età della termogenesi post-prandiale. I dati disponibili suggeriscono che l'effetto termogenico totale post-prandiale degli anziani è quantitativamente sovrapponibile a quello dei giovani, mentre qualitativamente differente sia per una latenza del picco termogenico che per una sua maggiore durata²⁶ (Fig. 3). Se in termini assoluti il giovane presenta un picco termogenico più precoce e superiore a quello dell'anziano, in quest'ultimo esso è più prolungato, risultandone un simile effetto termogenico totale. Possibili spiegazioni della differente cinetica tra giovani ed anziani sono sia il più lento riempimento gastrico che la minore attività β -adrenergica gastrointestinale associata all'invecchiamento²⁷.

Un recente studio ha inoltre dimostrato l'esistenza di una simile risposta termogenica post-prandiale tra anziani sani ed anziani fragili seppure in questi ultimi emergevano più elevati indici di insulino-resistenza²⁸.

Infine, è stato dimostrato che l'entità della termogenesi post-prandiale è indipendente dalla composizione corporea dell'individuo mentre, a parità di introito alimentare, essa correla con le caratteristiche qualitative del pasto. Ad esempio, la termogenesi post-prandiale indotta dall'assunzione di un pasto ricco di carboidrati risulta maggiore di quella indotta da un pasto ricco di grassi indipendentemente dal BMI dei soggetti che lo hanno assunto²⁹.

Fig. 3. Cinetica della termogenesi post-prandiale in soggetti giovani ed anziani.



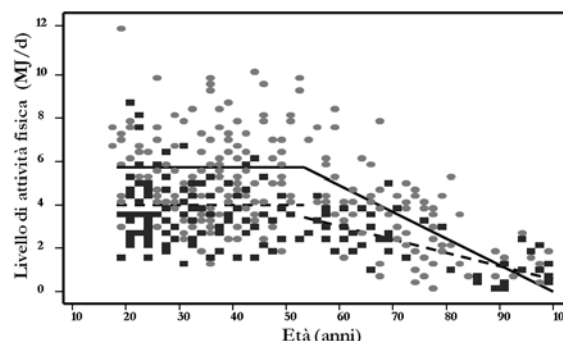
pg^t: picco termogenico nel soggetto giovane; pa^t: picco termogenico nel soggetto anziano.

Metabolismo energetico associato ad attività

Il dispendio energetico associato ad attività corrisponde al costo energetico del lavoro muscolare necessario a sostenere tutte le attività della vita quotidiana, incluso l'esercizio fisico³⁰. Originariamente esso veniva stimato come la differenza tra *dispendio energetico totale* (DET) e la somma del *metabolismo energetico basale* e della *termogenesi post-prandiale* (MEB + TPP). Più recentemente, in accordo alle indicazioni FAO il dispendio energetico associato ad attività si esprime come PAL, pari al rapporto tra dispendio energetico totale e metabolismo energetico basale (DEE/MEB) in questo modo tenendo conto della differente composizione corporea interindividuale³⁰. Secondo quanto emerso da alcuni studi epidemiologici, il PAL rimane relativamente costante fino a circa 50 anni, riducendosi nelle decadi successive con un andamento tanto più accentuato quanto più il soggetto è anziano³¹⁻³³ (Fig. 4). Gli studi di Ferro-Luzzi dimostrano come il PAL si riduca di circa il 4% per decade, passando da 1,40 all'età di 60 anni a 1,33 all'età di 90 anni negli uomini e da 1,44 all'età di 60 anni a 1,37 a quella di 90 anni nelle donne³⁴. Parimenti, Johannsen evidenzia che il PAL di uomini e donne nella seconda decade di vita ha un valore medio di 1,75 mentre risulta pari a 1,28 in ultranovantenni³⁵. Indipendentemente da età, parametri antropometrici, composizione corporea e fattori legati allo stile di vita, è stato dimostrato che un maggior dispendio energetico associato in attività *free-living* si associa ad una minore mortalità: per ogni 287 Kcal/die spese in attività il rischio di mortalità si riduce di circa il 30%³⁶.

Quali siano i principali determinanti del declino del dispendio energetico associato ad attività *free-living* non è noto. Varie teorie, spesso discordanti tra loro, sono state proposte per spiegare questo fenomeno. Secondo alcuni autori, la riduzione del dispendio energetico da attività *free-living* sarebbe intrinsecamente associata all'invecchiamento e pertanto indipendente dalle modificazioni della composizione corporea³⁷. Altri autori asseriscono che il ridotto dispendio energetico legato ad attività dipenda da modificazioni della composizione corporea sia direttamente in quanto la perdita di massa magra ed il relativo incremento della massa grassa ri-

Fig. 4. Modificazioni associate all'invecchiamento del livello di attività fisica in uomini e donne.



sulterebbero metabolicamente sfavorevoli³⁸, sia indirettamente in quanto l'aumento della massa grassa renderebbe più difficoltoso il mantenimento dell'usuale livello di attività quotidiane³⁹. Infine, qualche autore ponendo l'accento sulle modificazioni associate all'età del consumo massimale di ossigeno, che è stato dimostrato dimezzarsi tra i 20 e gli 80 anni in soggetti sani sia sedentari che fisicamente attivi⁴⁰, ipotizza che il declino della spesa energetica necessaria allo svolgimento di attività *free-living* sia secondario ad una minore capacità di utilizzo ed ossidazione dei substrati organici. Infine, i dati pubblicati da Harris secondo cui il dispendio energetico associato alla percorrenza di un tragitto di 1 miglio risulta maggiore negli anziani rispetto ai giovani (pari a $3,4 \pm 0,8$ kcal/kg di massa magra negli anziani rispetto al $2,8 \pm 0,4$ kcal/kg nei giovani $p = -0,05$), lascia ipotizzare che il declino del dispendio energetico associato ad attività, e quindi il declino funzionale associato all'invecchiamento, sia secondario da una parte all'incremento del costo energetico delle singole attività e dall'altra all'incapacità dell'organismo a sostenerlo cronicamente, soprattutto quando già impegnato a garantire il maggior costo energetico delle funzioni vitali⁴¹. Allo stato attuale delle conoscenze, possiamo concludere che al declino del PAL contribuirebbero molteplici fattori: modificazioni del livello di fitness e della performance cardiovascolare, modificazioni della composizione corporea e dell'assetto ormonale, in particolar modo l'insulino-resistenza ed il ridotto e rallentato utilizzo di substrati lipidici, piuttosto che essere mera conseguenza dell'effetto cumulativo dell'inattività a lungo termine⁴²⁻⁴⁴.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Benedict FG. *Vital Energetics: a study in comparative basal metabolism*. Washington, DC: Carnegie Institution of Washington 1938.
- 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 Harman D. *Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry*. J Gerontol 1956;11:298-300.
- ⁵ Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, et al.; Pennington CALERIE Team. *Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial*. JAMA 2006;295:1539-48.
- ⁶ Gillooly JF, Brown JH, West GB, et al. *Effects of size and temperature on metabolic rate*. Science 2001;293:2248-51.
- ⁷ Rolfe DF, Brown GC. *Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals*. Physiol Rev 1997;77:731-58.
- ⁸ Hochachka PW, Beatty CL. *Patterns of control of maximum metabolic rate in humans*. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2003;136:215-25.
- ⁹ Hulbert AJ, Else PL. *Basal metabolic rate: history, composition, regulation, and usefulness*. Physiol Biochem Zool 2004;77:869-76.
- ¹⁰ Young VR, Yu Y-M, Fukagawa NK. *Energy and protein turnover*. In: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries*. New York: Raven Press 1992.
- ¹¹ Elia M. *Organ and tissue contribution to metabolic rate*. In: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries*. New York: Raven Press 1992.
- ¹² Ravussin E. *Metabolic differences and the development of obesity*. Metabolism 1995;44(Suppl 3):12-4.
- ¹³ Wilson MM, Morley JE. *Invited review: aging and energy balance*. J Appl Physiol 2003;95:1728-36.
- ¹⁴ Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. *Physiological changes in respiratory function associated with ageing*. Eur Respir J 1999;13:197-205.
- ¹⁵ Henry CJ. *Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing*. Eur J Clin Nutr 2000;54(Suppl 3):S77-91.
- ¹⁶ Fleisch A. *Basal metabolism standard and its determination with the "metabocalculator"*. Helv Med Acta 1951;18:23-44.
- ¹⁷ Mayo Standard 1951, Database Oxford 2005.
- ¹⁸ Speakman JR, Westerterp KR. *Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age*. Am J Clin Nutr 2010;92:826-34.
- ¹⁹ Keys A, Taylor HL, Grande F. *Basal metabolism and age of adult man*. Metabolism 1973;22:579-87.
- ²⁰ Ruggiero C, Metter EJ, Melenovsky V, et al. *High basal metabolic rate is a risk factor for mortality: the Baltimore Longitudinal Study of Aging*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2008;63:698-706.
- ²¹ Levine TB, Levine AB. *Regional blood flow supply and demand in heart failure*. Am Heart J 1990;120:1547-51.
- ²² Riley M, Elborn JS, McKane WR, et al. *Resting energy expenditure in chronic cardiac failure*. Clin Sci (Lond) 1991;80:633-9.
- ²³ Senin U. *L'anziano fragile*. In: Senin U, Cherubini A, Mecocci P. *Paziente anziano paziente geriatrico. Medicina della complessità*. III Ed. Napoli: Edises 2011, pp. 291-314.
- ²⁴ Tataranni PA, Larson DE, Snitker S, et al. *Thermic effect of food in humans: methods and results from use of a respiratory chamber*. Am J Clin Nutr 1995;61:1013-9.
- ²⁵ James WPT. *From SDA to DIT to TEF*. In: Kinney JM, Tucker HN, eds. *Energy Metabolism: Tissue Determinants and Cellular Corollaries*. New York: Raven Press 1992, pp. 163-83.
- ²⁶ Kunz I, Klaus S, Kallies B, et al. *Kinetic analysis of the thermic effect of food and its relationship to body composition in humans*. Metabolism 2000;49:1340-5.
- ²⁷ Clarkston WK, Pantano MM, Morley JE, et al. *Evidence for the anorexia of aging: gastrointestinal transit and hunger in healthy elderly vs. young adults*. Am J Physiol 1997;272(1 Pt 2):R243-8.
- ²⁸ Goulet ED, Khursigara Z, Gougeon R, et al. *Postprandial insulin sensitivity and thermogenesis in frail elderly women*. Appl Physiol Nutr Metab 2010;35:526-33.
- ²⁹ Tentolouris N, Alexiadou K, Kokkinos A, et al. *Meal-induced thermogenesis and macronutrient oxidation in lean and obese women after consumption of carbohydrate-rich and fat-rich meals*. Nutrition. 2011;27:310-5.
- ³⁰ Human energy requirement: Joint FAO/WHO/ONU Expert Consultation. Rome 17-24 October 2001.
- ³¹ Roberts SB, Dallal GE. *Energy requirements and aging*. Public Health Nutr 2005;8:1028-36.
- ³² Goran MI. *Estimating energy requirements: regression based prediction equations or multiples of resting metabolic rate*. Public Health Nutr 2005;8:1184-6.
- ³³ Speakman JR, Westerterp KR. *Associations between energy demands, physical activity, and body composition in adult humans between 18 and 96 y of age*. Am J Clin Nutr 2010;92:826-34.
- ³⁴ Ferro-Luzzi A. *The conceptual framework for estimating food energy requirement*. Public Health Nutr 2005;8:940-52.
- ³⁵ Johannsen DL, DeLany JP, Frisard MI, et al. *Physical activity in aging: comparison among young, aged, and nonagenarian individuals*. J Appl Physiol 2008;105:495-501.
- ³⁶ Manini TM, Everhart JE, Patel KV, et al. *Daily activity energy expenditure and mortality among older adults*. JAMA 2006;296:171-9.
- ³⁷ Westerterp KR. *Daily physical activity, aging and body composition*. J Nutr Health Aging 2000;4:239-42.
- ³⁸ Roberts SB, Dallal GE. *Effects of age on energy balance*. Am J Clin Nutr 1998;68:975S-9.
- ³⁹ Davison KK, Ford ES, Cogswell ME, et al. *Percentage of body fat and body mass index are associated with mobility limitations in people aged 70 and older from NHANES III*. J Am Geriatr Soc 2002;50:1802-9.

- ⁴⁰ Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, et al. *Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults*. Circulation 2005;112:674-82.
- ⁴¹ Harris AM, Lanningham-Foster LM, McCrady SK, et al. *Non-exercise movement in elderly compared with young people*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E1207-12.
- ⁴² Ryan AS. *Insulin resistance with aging: effects of diet and exercise*. Sports Med 2000;30:327-46.
- ⁴³ Abbatecola AM, Ferrucci L, Ceda G, et al. *Insulin resistance and muscle strength in older persons*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2005;60:1278-82.
- ⁴⁴ Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Cree MG, et al. *Atrophy and impaired muscle protein synthesis during prolonged inactivity and stress*. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4836-41.