

Sarcopenia: alterações metabólicas e consequências no envelhecimento

Sarcopenia: metabolic changes and consequences for aging.

PIERINE DT, NICOLA M, OLIVEIRA EP. Sarcopenia: alterações metabólicas e consequências no envelhecimento. **R. bras. Ci. e Mov** 2009;17(3):96-103.

RESUMO: Com o envelhecimento, ocorrem alterações da composição corporal, como aumento da adiposidade e diminuição da massa muscular esquelética. A sarcopenia associada ao envelhecimento, atualmente, é considerada um problema de saúde pública. É um processo lento e progressivo e se associa positivamente com outras doenças crônicas. Suas consequências afetam diretamente a funcionalidade e qualidade de vida de muitos idosos, com sérias repercussões sobre os aspectos sociais, econômicos e de saúde. Existem diversos fatores etiológicos envolvidos na patogênese da sarcopenia, entre os principais estão diminuição de estímulos anabólicos e aumento de estímulos catabólicos musculares, devido, principalmente, a elevação das citocinas pró-inflamatórias. Medidas terapêuticas efetivas incluem programa de exercícios físicos resistidos, para o ganho de massa muscular, e exercícios aeróbicos, para a melhora da eficiência metabólica muscular. Desta forma, esta revisão tem como objetivo verificar a interação entre alterações metabólicas e sarcopenia, suas consequências no envelhecimento e possíveis intervenções com exercício físico. Dentre os principais fatores relacionados à sarcopenia estão: diminuição de estímulos anabólicos no músculo, bem como o aumento de estímulos catabólicos. Dentre os agravos à saúde provocados à saúde estão perda de capacidade funcional e resistência insulínica.

Palavras-chave: Sarcopenia; Envelhecimento; Composição corporal; Músculo Esquelético.

ABSTRACT: Aging brings about changes in body composition, such as an increase in adiposity and a decrease in skeletal muscle mass. Sarcopenia is associated with aging, and nowadays it is considered a public health concern. It is a slow and progressive process and it is positively associated with other chronic diseases. Consequences of sarcopenia directly affect function and quality of life of many elderly, having serious impact on social, economic and health aspects. Different etiological factors are involved in the pathogenesis of sarcopenia, such as a decrease in anabolic stimuli and an increase in stimuli for muscle catabolism, due largely to an increase in proinflammatory cytokines. Resistance exercise training to increase muscle mass as well as aerobic exercises to improve muscle metabolic efficiency are some of the effective therapeutic measures. Therefore, the aim of the present review was to determine the interaction between metabolic changes and sarcopenia, consequences of sarcopenia on aging. Among the main factors related to sarcopenia are: reduction of catabolic stimuli in the muscle and the increase in catabolic stimuli. Among the health problems caused to health include loss of functional capacity and insulin resistance.

Key Words: Sarcopenia; Aging; body composition; Skeletal muscle.

Damiana T. Pierine¹
Marina Nicola²
Érick P Oliveira³

¹UNIFAC

²UNESP/Botucatu

³UNESP

Recebido em: 11/05/2009

Aceito em: 19/11/2009

Contato: Damiana Tortolero Pierine - damiana.tp@gmail.com

Introdução

Com o envelhecimento, ocorrem alterações da composição corporal, como aumento da adiposidade e diminuição da massa corporal magra, particularmente, a massa muscular esquelética¹. Rosenberg² foi o pioneiro a utilizar o termo sarcopenia – do grego sarco/músculo e penia/perda - para descrever a perda muscular esquelética associada ao envelhecimento. Alguns autores definem sarcopenia como doença somente se estiver associada a alguma limitação funcional³.

O tecido muscular esquelético diminui cerca de 40% entre 20 e 60 anos de idade³. Estas alterações estão relacionadas com envelhecimento também em indivíduos saudáveis e fisicamente ativos, que podem apresentar perda muscular de 1-2% ao ano, particularmente nos membros inferiores, e ganho de gordura corporal de 7,5% por década, a partir dos 40 anos, com alterações mais acentuadas após 50 anos de idade⁴.

Desta forma, esta revisão tem como objetivo verificar a interação entre alterações metabólicas e sarcopenia e suas consequências no envelhecimento.

Importância do tecido muscular esquelético

A musculatura esquelética constitui o maior tecido do corpo e compreendendo a maior massa celular e maior componente protéico do organismo. Sob a coordenação nervosa (motoneurônio) constituem a unidade motora responsável pela aptidão (locomção, força, movimentação, etc) e autonomia funcional do indivíduo, assim como seu desempenho físico aos esforços⁵. Há relação direta da integridade morfo-funcional da unidade motora com a saúde e qualidade de vida do indivíduo. Descoordenação nervosa e imobilismo levam à hipotrofia muscular e desmineralização óssea com conseqüente debilitação de força, equilíbrio e menor autonomia para as atividades da vida diária (AVDs). Com isso há aumento no risco de quedas e/ou fraturas ósseas. No caso brasileiro as fraturas de colo de fêmur atingem 70.000 fraturas/ano com 20% de morte por complicações ocorridas nos primeiros 6 meses⁶. A Massa muscular esquelética está relacionada também à homeostase metabólica do suprimento de aminoácidos aos demais

tecidos, homeostase glicêmica, fixação tecidual de oxigênio (capacidade aeróbia), oxidação de gorduras e gasto energético de repouso^{5,7,10}. Como a hipotrofia muscular está associada, invariavelmente, ao desuso e imobilismo e, conseqüentemente, ao menor gasto energético diário há acompanhamento da deposição adiposa influenciando o peso (artrites e riscos de quedas), a menor flexibilidade e a potência aeróbica⁵. Metabolicamente, a obesidade agrava a resistência insulínica e induz mecanismos hipertensores, pró-inflamatórios, pró-oxidantes e pró-aterogênicos. Os estados pró-oxidantes e/ou pró-inflamatórios são rabdomiolíticos por ações proteolíticas^{8,11}.

A massa muscular é resultado do equilíbrio entre síntese e catabolismo protéico. Os fatores anabólicos são físicos (tensão, contração) e químicos. Nos últimos incluem hormônios (insulina, testosterona, GH, IGF-1) e nutrientes. Todos participantes da resposta hipertrófica aos exercícios contra-resistência (com pesos). Os fatores catabólicos incluem a denervação, desuso muscular, estresses oxidativo, citocinas pró-inflamatórias, acidose, resistência insulínica e hormônios glicocorticóides. Desuso e/ou estresse oxidativo são os maiores determinantes da rabdomiólise enquanto exercícios de força, hormônios e nutrientes anabolizantes protéicos são os principais promotores do ganho muscular⁹.

A massa muscular é sincicial composta de proteínas miofibrilares (actina e miosina), em grande maioria, e sarcoplasmáticas. As proteínas miofibrilares conferem o desempenho de força e potência do trabalho muscular e as sarcoplasmáticas o desempenho de aerobiose e de resistência (continuidade) ao esforço. Os tipos miofibrilares mais característicos desses dois desempenhos são os IIB (branco, glicolítico ou de contração rápida) e o I (vermelho, oxidativo ou de contração lenta). Núcleo e mitocôndrias são comprimidos pela massa miofibrilar contra a membrana (sarcolema). Externamente ao sarcolema encontram-se as células satélites, de participação importante na regeneração do tecido muscular pós exercício exaustivo⁸.

Para o início e continuidade da contração muscular contribuem as proteínas cálcio-dependentes,

derivadas (NO e AMPk) e as proteínas contráteis. A unidade muscular contrátil é o sarcômero, definido entre duas linhas Z ou bandas claras¹².

Consequências da sarcopenia

Alterações estruturais como a redução de massa e fibras musculares e aumento relativo nas fibras tipo I, estão associados à fraqueza muscular, força específica e resistência muscular reduzidas, bem como resistência à insulina e possível desenvolvimento de DM2⁸.

Idosos saudáveis apresentam, em média, 20-40% menos força, em comparação com seus congêneres mais jovens. Perdas maiores (50% ou mais) têm sido encontradas em idosos com mais de 90 anos de idade. Esta redução da força com o envelhecimento é predominantemente atribuída à diminuição da massa muscular³.

As citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, aumentadas em indivíduos sarcopênicos, possuem um importante papel no desenvolvimento da aterosclerose, estando presentes na parede arterial aterosclerótica. O TNF- α promove adesão de leucócitos às células endoteliais, induzindo quimiotaxia e aumentando a expressão de várias moléculas de adesão. A IL-6 promove adesão de linfócitos ao endotélio, aumentando assim, a permeabilidade endotelial, estimula a transformação de monócitos em macrófagos, e induz a proliferação de musculatura lisa vascular. Finalmente, TNF- α e IL-6 têm um papel importante na regulação de proteínas de fase aguda no fígado, que são importantes fatores de risco cardiovascular¹³.

Três estudos anteriores têm demonstrado relação entre sarcopenia e incapacidade funcional. Baumgartner *et al.*¹ demonstraram que sarcopenia está independentemente associada com incapacidade física, os indivíduos sarcopênicos tinham de 3 a 4 vezes mais chances de incapacidade física quando comparados àqueles com maior massa muscular. O uso de órteses e maior frequência de quedas foram mais comuns nos idosos com menor massa muscular.

Janssen *et al.*¹⁴ relataram que a probabilidade de comprometimento funcional e incapacidade física em

idosos sarcopênicos é aproximadamente 2 vezes maior em homens e 3 vezes maior em mulheres. Janssen *et al.*¹⁵ encontraram resultados similares, com maior comprometimento físico em idosos sarcopênicos, quando comparados aos não-sarcopênicos.

A adiposidade corporal também é um preditor independente de limitação funcional. O estudo de Baumgartner *et al.*¹ mostrou ainda a importância de identificar indivíduos obesos e sarcopênicos, uma vez que, nesta população, tanto obesidade quanto sarcopenia, se associaram às limitações funcionais, incapacidade e maior número de quedas. A população sarcopênica e obesa tinha alto risco para 3 ou mais chances de incapacidade física, quando comparados aos somente sarcopênicos ou somente obesos.

Diagnóstico e prevalência

Para o diagnóstico da sarcopenia, primeiramente, é necessária a quantificação da massa muscular esquelética. Em estudos epidemiológicos, a mensuração tem sido realizada por diversos métodos, como DEXA (absorção de energia dupla por feixes de raio X), ressonância magnética e impedância bioelétrica (BIA). A vantagem dos métodos por imagem é a quantificação regional da massa muscular do indivíduo, o que possibilita avaliar separadamente a musculatura esquelética apendicular^{16,17}.

Definida a metodologia de quantificação da massa muscular, é necessário um fator de correção, devido à necessidade de um critério de comparação entre os indivíduos. Geralmente os valores são corrigidos por peso corporal (%), ou pela estatura (kg/m²). A estatura possui relação linear com a massa muscular do indivíduo, já o peso corporal possui relação curvilínea, o que aponta para a estatura como o melhor fator de correção para massa muscular^{15,18}.

A perda de massa muscular relacionada ao envelhecimento parece inevitável. Embora todos os homens e mulheres apresentem algum grau de redução da massa muscular, é necessário o diagnóstico de sarcopenia por meio do estabelecimento de um ponto de corte inferior ao normal^{1,14,15}.

Baumgartner *et al.*¹, no *New Mexico Elder Survey*, avaliaram a massa muscular apendicular com uso do DEXA em 883 idosos de ambos os sexos. A sarcopenia foi definida quando o indivíduo apresentou redução da massa muscular de 2 desvios padrão abaixo da média (7,26 e 5,45 kg/m², homens e mulheres, respectivamente), quando comparada aos jovens controles. A prevalência de sarcopenia aumentou significativamente com o envelhecimento, variando de 13 a 24% dos indivíduos com 65 a 70 anos de idade e foi superior a 50% para aqueles com mais de 80 anos. Neste estudo, nos indivíduos com idade superior a 75 anos, a prevalência foi mais elevada para os homens (58%) do que para as mulheres (45%).

Posteriormente, Janssen *et al.*¹⁴, com o uso da BIA, mediante equação desenvolvida por seu grupo¹⁸, fixaram os pontos de corte do valor da massa muscular reduzida em 1 desvio padrão abaixo da média de jovens controles, considerando como sarcopenia grau I quando o percentual da massa muscular, em relação ao peso corporal, para mulheres foi >22 e ≤27% e >31 e ≤38% para homens, quando a massa muscular for diminuída em

2 desvios padrão, é classificada como sarcopenia grau II, que considera os valores ≤22% e ≤31%, mulheres e homens. Diferentemente do estudo anterior¹, neste estudo a prevalência de sarcopenia nos indivíduos idosos foi maior nas mulheres do que em homens (69% e 52%), explicação dada pelos autores foi que as mulheres deste estudo eram mais idosas do que os homens.

Os mesmos autores, mais recentemente, determinaram os pontos de corte para classificação da sarcopenia utilizando a quantificação da massa muscular (kg) corrigida pela estatura (m²), que estabelece o Índice de Massa Muscular (IMM) considerando sarcopenia grau I quando IMM >5,75 e ≤6,75 kg/m² para mulheres e >8,5 e ≤10,75 kg/m² para homens, e grau II com IMM ≤5,75 kg/m² e ≤8,50 kg/m², mulheres e homens. Deste modo, a prevalência, em idosos, foi de 31% nas mulheres e 64% nos homens¹⁵.

Mecanismos de perda muscular

O diagrama abaixo ilustra os fatores que contribuem para a progressão da sarcopenia, bem como seus agravos à saúde.

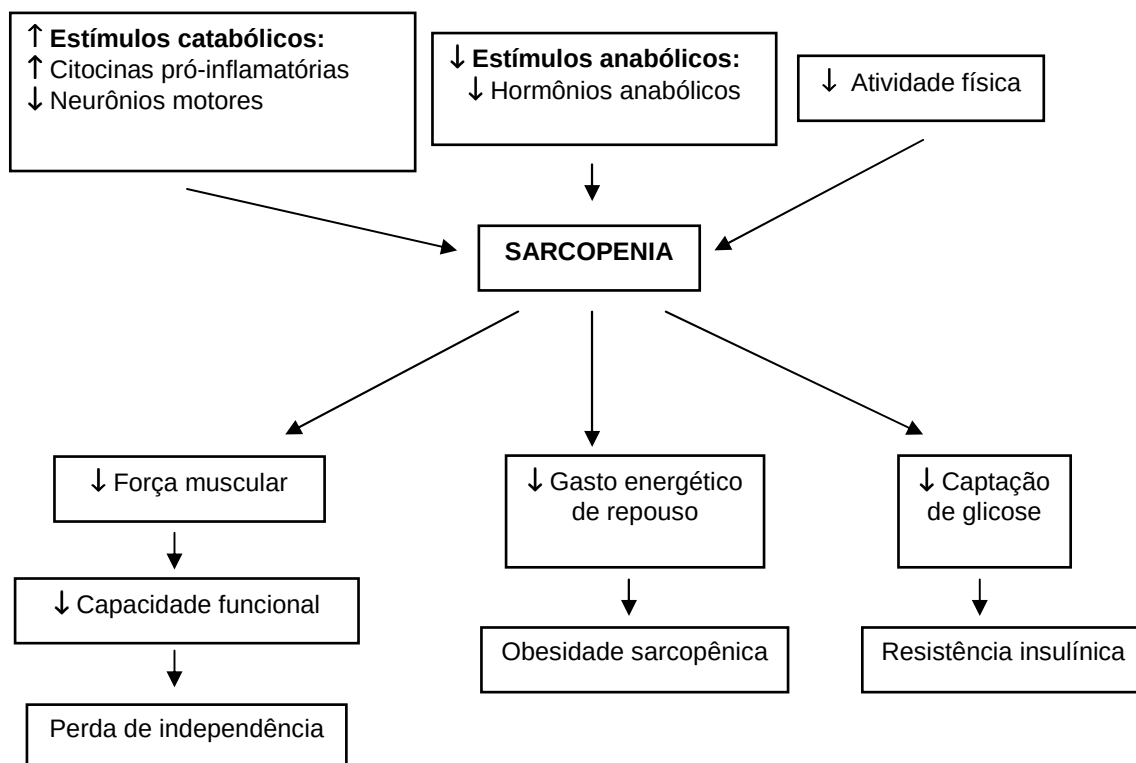


Figura 1. Fatores relacionados à progressão da sarcopenia e seus principais agravos

Perda de fibras musculares e inervação

O envelhecimento tem como consequência atrofia muscular, porém os mecanismos responsáveis são apenas parcialmente compreendidos. A redução do tamanho e do número de fibras musculares é o resultado da combinação da atrofia de cada fibra muscular, influenciando diretamente na diminuição da massa muscular¹⁹. A qualidade das fibras musculares influencia na gravidade da sarcopenia, visto que as fibras musculares do tipo I (aeróbias, de contração lenta) parecem sofrer menos atrofia associada ao envelhecimento, enquanto que a área relativa das fibras tipo II (anaeróbias, de contração rápida) declina de 20 a 50%¹².

A diminuição do número de fibras é resultante da perda de unidades motoras. A remodelação de unidades motoras envolve denervação seletiva de fibras musculares rápidas com reinervação de algumas das fibras denervadas pelo axônio de fibras lentas. O resultado da perda e atrofia das fibras individuais, bem como a perda de unidades motoras rápidas (com o aumento da dimensão das unidades motoras lentas), inclui fraqueza muscular e perda de movimentos finos²⁰. Além da redução de massa muscular e consequente perda de força, músculos de animais idosos revelam um déficit de aproximadamente 20% na força específica (geração de força por área muscular), sugerindo deficiências qualitativas e quantitativas associadas ao envelhecimento²¹.

Outro fator que desempenha papel significativo na sarcopenia, levando a uma perda da função essencial do músculo esquelético é o desequilíbrio entre pró-oxidantes e anti-oxidantes, gerando o estresse oxidativo. Este desequilíbrio aumenta pelo menos 3 vezes com o envelhecimento, provocando perda de 40% da atividade da enzima Cálcio-ATPase (Ca-ATPase) no músculo esquelético. Esta enzima atua no processo contração-relaxamento das miofibrilas. Na presença de estresse oxidativo, a sensibilidade ao cálcio é alterada nas fibras musculares esqueléticas, e também ocorre a glicação da cabeça da miosina, o que inibe a atividade da Ca-ATPase. Com a diminuição da sua atividade, a motilidade da actina fica diminuída, diminuindo a velocidade de

contração-relaxamento, comumente observada no músculo esquelético de idosos²².

Estímulos anabólicos no tecido muscular

Existe relação entre os mediadores hormonais anabólicos e sarcopenia. As concentrações séricas de testosterona e ambos os androgênios adrenais declinam com a idade. A testosterona e os androgênios, no tecido muscular, estimulam a síntese protéica e o recrutamento das células satélites. A Testosterona também inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias por macrófagos, como TNF- α , IL-1, e IL-6 e estimula a produção de Interleucina-10 (IL-10), uma citocina anti-inflamatória, sugerindo que a diminuição destes hormônios podem ter um efeito catabólico indireto sobre o músculo²³. O declínio do estrogênio na mulher associado com a menopausa é bem reconhecido, este pode ter efeitos anabolizantes sobre o músculo, possivelmente como resultado de sua conversão em testosterona²⁴.

Outros potenciais mediadores do balanço protéico negativo incluem deficiência de GH e IGF-1, assim como concentrações aumentadas de glicocorticóides. As reduções de GH e IGF-1, também estão implicadas no menor estímulo anabólico sobre o tecido muscular esquelético²⁵.

De uma forma geral, independentemente dos mecanismos, a atrofia muscular ocorre quando o catabolismo ultrapassa a síntese protéica. Para este efeito, há indícios de que envelhecimento é associado com uma menor taxa de síntese protéica muscular, de proteínas miofibrilares (actina e miosina) e mitocondriais. A reduzida síntese protéica muscular basal está associada a uma redução do RNA-mensageiro responsável pela expressão gênica de proteína miofibrilar^{3,26}. Os glicocorticóides inibem a síntese protéica e promovem a gliconeogênese, contribuindo para a miopatia induzida por esteróides e tolerância à glicose diminuída²⁷.

Estímulos catabólicos no tecido muscular

A maior causa aparente do aumento do catabolismo é a concentração aumentada de citocinas pró-

inflamatórias, que provocam o aumento da apoptose em células musculares²⁸.

Um possível mecanismo de como a inflamação pode levar à sarcopenia são os efeitos catabólicos diretos das citocinas no tecido muscular. Existem evidências claras em estudos com animais e humanos que maiores concentrações de IL-6 inibe o efeito anabólico do IGF-1 no músculo, e que altas concentrações de IL-6 e baixas concentrações de IGF-1 contribuem sinergicamente para o agravamento da sarcopenia^{13,29}.

As citocinas são proteínas produzidas por células inflamatórias que funcionam como mediadores parácrinos intercelulares. A inflamação sistêmica mediada por lesão celular ou ativação do sistema imunológico desencadeia uma resposta inflamatória aguda que provoca aumento da produção de citocinas, que têm papel importante na imunomodulação e têm sido implicadas na etiologia da sarcopenia³⁰.

Produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, IL-6, e TNF- α é provavelmente a causa mais comum da depleção do tecido muscular. Citocinas ativam a transcrição do fator nuclear Kappa-B (NF- κ B), o que resulta em diminuição da síntese proteica muscular. TNF- α é altamente específico para estimular a proteólise da miosina de cadeia pesada. Além disso, citocinas estimulam a liberação de cortisol e catecolaminas a partir da glândula adrenal³¹.

Há também, uma forte relação entre a inflamação e anormalidades homeostáticas, tais como a síndrome da resistência à insulina³². A IL-6 e outras citocinas podem induzir a resistência insulínica, que tem sido considerada um fator agravante da sarcopenia³³.

Como o envelhecimento está associado ao aumento das concentrações de TNF- α , IL-6, receptor antagonista de IL-1, receptor solúvel de TNF- α , as proteínas de fase aguda, como a proteína C reativa (PCR) também estão elevadas, o que sugere a ativação de toda a cascata inflamatória. Não estão bem esclarecidas se as mudanças nas concentrações de citocinas são devido ao envelhecimento ou às doenças subjacentes. Concentrações plasmáticas elevadas de IL-6 podem ocorrer como

resultado do aumento das catecolaminas e redução dos esteróides sexuais²³.

Obesidade sarcopênica

A curto prazo, alterações na composição corporal podem ser mais sensíveis durante o envelhecimento que as alterações da função física³⁴. Em estudo longitudinal que acompanhou mudanças da composição corporal durante 2 anos, em idosos saudáveis (≥ 65 anos), verificou-se redução da massa muscular esquelética total (-0,11 kg/ano) e aumento no tecido adiposo visceral, subcutâneo e intramuscular. Estes indivíduos não apresentaram mudanças no peso corporal, consumo alimentar e capacidade funcional³⁵. Janssen *et al.*¹⁴, observaram que indivíduos com massa muscular normal tinham valores menores de IMC que os indivíduos com sarcopenia.

A inflamação, que evidencia processos catabólicos, está ligada não somente a sarcopenia, mas também a obesidade. Existe uma associação inversa entre massa muscular e concentrações de IL-6 e TNF- α ³².

Visser *et al.*³⁶ encontraram correlação direta entre marcadores de inflamação e percentual de gordura corporal, e correlação inversa com massa magra corporal. PCR e IL-6 foram inversamente associados com a gordura corporal, mesmo quando ajustada pela massa magra apendicular. Concentrações de PCR foram mais fortemente associadas com sarcopenia do que a IL-6. Este estudo também mostrou que a associação de maiores concentrações dos marcadores inflamatórios com sarcopenia foi explicada principalmente pela presença simultânea de tecido adiposo.

Roubenoff³⁷ sugeriu a presença de um ciclo vicioso entre o ganho de gordura e perda muscular. Mesmo que a perda muscular seja o resultado de diversas causas subjacentes, representa o maior contribuinte para o ganho de gordura, o que, por sua vez, reforça a perda muscular³⁸.

Pedersen *et al.*³⁹ ao pesquisarem a influência da distribuição de gordura corporal nos índices de IL-6, TNF- α e massa muscular em idosos saudáveis ou com Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), verificaram que os

idosos com maior distribuição de gordura abdominal (com ou sem DM 2) apresentaram maiores valores plasmáticos de IL-6 e TNF- α . Mostraram, também, que os idosos com concentrações elevadas de TNF- α tinham menor massa magra. Esses resultados mostram que as adipocinas IL-6 e, principalmente, o TNF- α , presentes nos adipócitos da região abdominal, têm ação proteolítica.

Em estudo com idosos italianos, obesos e/ou sarcopênicos, foram associados com elevadas concentrações de PCR e IL-6. Estes dados apóiam a evidência que a massa gorda deve ser considerada nas estimativas de prevalência de sarcopenia, sendo a obesidade um agravante da relação entre sarcopenia e inflamação⁴⁰.

Conclusões

A sarcopenia associada ao envelhecimento é um processo lento, progressivo e aparentemente inevitável. Existem diversos fatores etiológicos envolvidos na patogênese da sarcopenia, entre os principais estão diminuição de estímulos anabólicos e aumento de estímulos catabólicos musculares, devido, principalmente, a elevação das citocinas pró-inflamatórias.

Suas conseqüências afetam diretamente a capacidade funcional dos idosos e possui sérias repercussões sobre a saúde, como a resistência insulínica e aterosclerose, principalmente pelo quadro pró-inflamatório e pró-aterogênico.

Referências

1. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman RD. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. **Am J Epidemiol** 1998;147:755-763.
2. Rosenberg IH. Summary comments. **Am J Clin Nutr** 1989;50:1231-1233.
3. Doherty TJ. Aging and Sarcopenia. **J Appl Physiol** 2003;95:1717-1727.
4. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. **Am J Clin Nutr** 2002;76:473-481.
5. Deschenes MR. Effects of Aging on Muscle Fibre Type and Size. **Sports Med** 2004;34:809-824.
6. Pereira SEM, Buksman S, Perracini M, Py L, Barreto KML, Leite VMM. Quedas em idosos. **Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia: Projeto Diretrizes**; 2001.
7. Trevisan MC, Burini RC. Metabolismo de repouso de mulheres pós-menopausadas submetidas a programa de treinamento com pesos (hipertrofia). **Rev Bras Med Esporte** 2007;13:133-137.
8. Nair KS. Aging Muscle. **Am J Clin Nutr** 2005;81:953-963.
9. Timmerman KL, Volpi E. Amino acid metabolism and regulatory effects in aging. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2008;11:45-49.
10. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES. Accelerated Loss of Skeletal Muscle Strength in Older Adults With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care** 2007;30:1507-1512.
11. Roubenoff R. Catabolism of aging: is it an inflammatory process? **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2003;6:295-299.
12. Zhong S, Chen CN, Thompson LV. Sarcopenia of ageing: functional, structural and biochemical alterations. **Rev Bras Fisioter** 2007;11:91-97.
13. Serri O, St-Jacques P, Sartippour M, Renier G. Alterations of monocyte function in patients with growth hormone (GH) deficiency: effect of substitutive GH therapy. **J Clin Endocrinol Metab** 1999;84:58-63.
14. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. **J Am Geriatr Soc** 2002;50:889-896.
15. Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg I, Roubenoff R. Skeletal Muscle Cutpoints. Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. **Am J Epidemiol** 2004;159:413-421.
16. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA *et al.* Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. **Am J Clin Nutr** 2005;82:872-878.
17. Woo J, Leung J, Kwok T. BMI, Body Composition, and Physical Functioning in Older Adults. **Obesity** 2007;15:1886-1894.
18. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. **J Appl Physiol** 2000;89:465-471.
19. Dirks AJ, Leeuwenburgh C. The Role of Apoptosis in Age-Related Skeletal Muscle Atrophy. **Sports Med** 2005;35:473-483.
20. Kadhiresan VA, Hassett CA, Faulkner JA. Properties of single motor units in medial gastrocnemius muscles of adult and old rats. **J Physiol** 1996;493:543-552.
21. Thompson LV. Contractile properties and protein isoforms of single skeletal muscle fibers from 12 and 30

- month old Fischer 344 Brown Norway F1 hybrid rats. **Aging Clin Exp Res** 1999;11:109-18.
22. Prochniewicz E, Thomas DD, Thompson LV. Age-related decline in actomyosin function. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci** 2005;60:425-431.
23. Morley JE, Thomas DR, Wilson MMG. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. **Am J Clin Nutr** 2006;83:735-743.
24. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2004;7:405-410.
25. Barbieri M, Ferrucci L, Ragno E, Corsi A, Bandinelli S, Bonafe M, *et al.* Chronic inflammation and the effect of IGF-I on muscle strength and power in older persons. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 2003;284:E481-487.
26. Naylor AJD, Leeuwenburgh C. Sarcopenia: the role of apoptosis and modulation by caloric restriction. **Exerc Sport Sci Rev** 2008;36:19-24.
27. Menconi M, Fareed M, O'Neal P, Poylin V, Wei W, Hasselgren P. Role of glucocorticoids in the molecular regulation of muscle wasting. **Crit Care Med** 2007;35:S602-608.
28. Grimble RF. Inflammatory response in the elderly. **Curr Opin Clin Nutr Metab Care** 2003;62-69.
29. De Benedetti F, Alonzi T, Moretta A, Lazzaro D, Costa P, Poli V *et al.* Interleukin 6 causes growth impairment in transgenic mice through a decrease in insulin-like growth factor-I. A model for stunted growth in children with chronic inflammation. **J Clin Invest** 1997;99:643-650.
30. Stein TP, Wade CE. Metabolic Consequences of Muscle Disuse Atrophy. **J Nutr** 2005;135:1824S-1828S.
31. Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber-specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. **FASEB J** 2005;19:668-670.
32. Cesari M; Kritchevsky SB; Baumgartner RN, Atkinson HH, Penninx BWHJ, Lenchik L *et al.* Sarcopenia, obesity, and inflammation—results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. **Am J Clin Nutr** 2005;82:428-434.
33. Rasmussen BB, Fujita S, Wolfe RR, Mittendorfer B, Roy M, Rowe VL *et al.* Insulin resistance of muscle protein metabolism in aging. **FASEB J** 2006;20:768-769.
34. Zamboni M, Mazzali G, Fantin F, Rossi A, Di Francesco V. Sarcopenic obesity: a new category of obesity in the elderly. **Nutr Metab Cardiovasc Dis** 2008;18:388-395.
35. Song M, Ruts E, Kim J, Janumala I, Heymsfield S, Gallagher D. Sarcopenia and increased adipose tissue infiltration of muscle in elderly African American women. **Am J Clin Nutr** 2004;79:874-880.
36. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonsick EM, Newman AB *et al.* Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle strength in elderly men and women: the Health ABC study. **J Gerontol A Biol Sci** 2002;57:M326-332.
37. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: does muscle loss cause fat gain? Lessons from rheumatoid arthritis and osteoarthritis. **Ann N Y Acad Sci** 2000;904:553-557.
38. Miljkovic-Gacic I, Gordon CL, Goodpaster BH, Bunker CH, Patrick AL, Kuller LH *et al.* Adipose tissue infiltration in skeletal muscle: age patterns and association with diabetes among men of African ancestry. **Am J Clin Nutr** 2008;87:1590-1595.
39. Pedersen BK, Steens A, Fischer C, Keller C, Keller P, Plomgaard P *et al.* Searching for the exercise factor – is IL-6 a candidate? **J Muscle Res Cell. Motil** 2003;24:113-119.
40. Schrager MA, Metter EJ, Simonsick E, Ble A, Bandinelli S, Lauretani F, Ferrucci L. Sarcopenic obesity and inflammation in the In CHIANTI study. **J Appl Physiol** 2007;102:919-925.