

# Sarcopenia Associada ao Envelhecimento: Aspectos Etiológicos e Opções Terapêuticas

## *Sarcopenia and Aging: Etiological Aspects and Therapeutic Options*

Tatiana Alves de Araujo Silva<sup>(1)</sup>, Alberto Frisoli Junior<sup>(2)</sup>,  
Marcelo Medeiros Pinheiro<sup>(3)</sup>, Vera Lúcia Szejnfeld<sup>(4)</sup>

### RESUMO

A prevalência de incapacidade e dependência funcional é maior em idosos e está intimamente associada à redução da massa muscular, que ocorre, até mesmo, em indivíduos saudáveis. A sarcopenia parece decorrer da interação complexa de distúrbios da inervação, diminuição de hormônios, aumento de mediadores inflamatórios e alterações da ingestão protéico-calórica que ocorrem durante o envelhecimento. A perda de massa e força muscular é responsável pela redução de mobilidade e aumento da incapacidade funcional e dependência. Quando associada à fragilidade, esta perda gera custos econômicos e sociais. Neste artigo, pretende-se avaliar aspectos relacionados à gênese da sarcopenia, bem como analisar possíveis opções terapêuticas e de prevenção.

**Palavras-chave:** sarcopenia, idoso, composição corporal, limitação funcional.

### INTRODUÇÃO

A população mundial está envelhecendo. Estima-se que, de 1996 a 2025, o percentual de idosos aumentará cerca de 200% nos países em desenvolvimento. No Brasil, o aumento da população idosa segue a tendência mundial. Nos últimos 60 anos, aumentou de 4% para 9%, correspondendo a um acréscimo de 15 milhões de indivíduos. A estimativa para 2025 é de um aumento de mais de 33 milhões, tornando o Brasil o sexto país com maior percentual populacional de idosos no mundo<sup>(1)</sup>.

Diversos autores demonstraram maior prevalência de incapacidade e dependência funcional em idosos, particularmente do sexo feminino<sup>(2, 3, 4)</sup>. Estes aspectos estão intimamente associados à redução da massa muscular decorrente do envelhecimento, mesmo em idosos saudáveis (Figura 1).

### ABSTRACT

The high prevalence of inability and functional dependence is an important problem in elderly people. It is closely related with aging decrease of lean muscle mass that occurs even in healthy subjects. Skeletal muscle mass deficiency, or sarcopenia, results from complex interactions between innervations disturbances, hormones deficiency, inflammatory cytokines and restriction in caloric-proteic ingestion. Loss of skeletal muscle mass and strength results in disability and functional dependency that are associated to frailty in many elderly people. These conditions represent enormous economic and social budget. In this article, we evaluate pathogenesis of sarcopenia and discuss potential therapies.

**Keywords:** sarcopenia, elderly, body composition, functional dependence

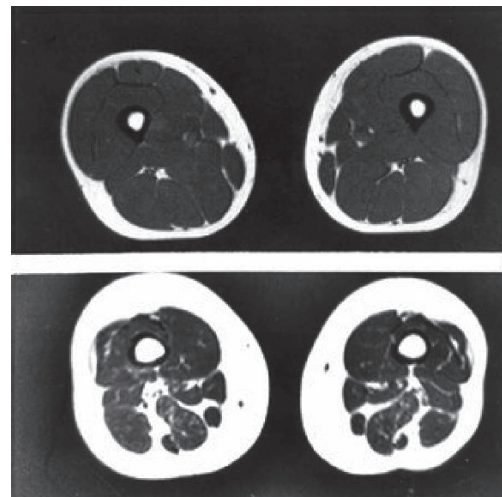


Figura 1 - Sarcopenia. Corte de ressonância magnética da coxa de um adulto de 21 anos, fisicamente ativo (acima) e idoso de 63 anos, sedentário (abaixo). A massa muscular (cinza) está diminuída no idoso; a gordura (branco) subcutânea e intramuscular está aumentada. Adaptada de Roubenoff R<sup>5</sup>.

Recebido em 02/08/06. Aprovado, após revisão, em 08/09/06.

1. Médica Geriatria, pós-graduanda da Disciplina de Reumatologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP).

2. Médico Assistente, Doutor da Disciplina de Geriatria e Gerontologia da UNIFESP.

3. Médico Assistente, Doutor da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

4. Professora Adjunta da Disciplina de Reumatologia da UNIFESP.

Endereço para correspondência: Vera Lúcia Szejnfeld, Disciplina de Reumatologia, Rua Botucatu, 740, 3º andar, Vila Clementino, CEP 04023-900, São Paulo, SP, Brasil, fone (11) 5576-4239, e-mail: vera@cura.com.br

## IMPORTÂNCIA DA SARCOPENIA

A sarcopenia é uma das variáveis utilizadas para definição da síndrome de fragilidade, que é altamente prevalente em idosos, conferindo maior risco para quedas, fraturas, incapacidade, dependência, hospitalização recorrente e mortalidade. Essa síndrome representa uma vulnerabilidade fisiológica relacionada à idade, resultado da deterioração da homeostase biológica e da capacidade do organismo de se adaptar às novas situações de estresse. Apesar de associada à incapacidade, às co-morbidades e ao envelhecimento propriamente dito, não deve ser considerada sinônimo dessas condições, uma vez que tem sido reconhecida como síndrome clínica distinta com base biológica própria, não explicada apenas pela senescência e maior longevidade. A definição exata dos critérios da síndrome de fragilidade ainda é controversa. Entretanto, a sarcopenia e seu caráter reversível estão presentes na maioria das opiniões dos especialistas, o que significa dizer que estão diretamente relacionados ao desempenho musculoesquelético e ao potencial papel da reabilitação na restauração da capacidade física. Outros indicadores da síndrome de fragilidade incluem perda de peso recente, especialmente da massa magra; auto-relato de fadiga; quedas frequentes; fraqueza muscular; diminuição da velocidade da caminhada e redução da atividade física, todos relacionados ao desempenho do sistema musculoesquelético.

### ENVELHECIMENTO, COMPOSIÇÃO CORPORAL E DENSITOMETRIA

Estudos prévios descreveram alterações da composição corporal com o envelhecimento, como redução do teor de água, aumento de gordura e declínio da massa muscular esquelética<sup>(6,7)</sup>. Vários métodos já utilizados para caracterização da composição corporal como bioimpedância, ultra-sonografia (US), tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) mostraram essas alterações.

A avaliação isolada de cada grupamento muscular representa importante limitação dos métodos radiológicos tradicionais. A definição de qual músculo ou grupamento muscular escolher, tempo gasto, custo elevado, radiação ionizante, reprodutibilidade de cada método e a presença de técnico bem treinado para conduzir o exame são outros pontos a serem discutidos. Há bastante controvérsia na literatura.

Com o objetivo de melhor equacionar alguns desses aspectos, Baumgartner *et al*<sup>(8)</sup>, em 1998, ao estudarem 883 idosos, de ambos os sexos, provenientes do Novo México, por meio da densitometria de dupla emissão com fonte de raios X, propuseram a utilização da massa muscular esquelética de

braços e pernas para definir indivíduos com sarcopenia.

A massa magra ou tecido livre de gordura pode ser mais bem compreendido na Figura 2. A massa muscular apendicular (MMA) é calculada pela razão da quantidade de massa magra em braços e pernas, em gramas, e a altura do indivíduo ao quadrado, em metros [MMA (g/m<sup>2</sup>) = massa magra dos braços (g) + massa magra das pernas (g)/altura<sup>2</sup> (m)].

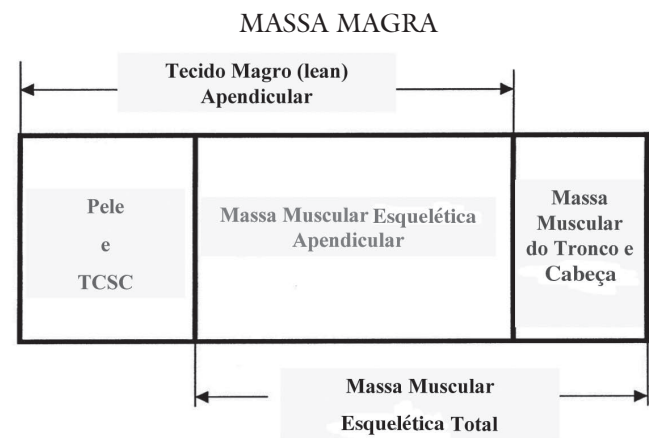


Figura 2 - Diagrama dos compartimentos de massa magra no modelo de composição corporal.

Além disso, a densitometria também serve como instrumento de avaliação de composição corporal, porque permite o estudo segmentar das principais regiões anatômicas: cabeça, tronco e membros, em gramas e percentual de gordura e gramas de massa magra, bem como a classificação de tipos de obesidade ginóide (Figura 3) e andróide (Figura 4), o que poder servir de ferramenta adicional na avaliação de risco cardiovascular. Entretanto, a principal limitação é a falta de dados de referência de normalidade para a população brasileira.

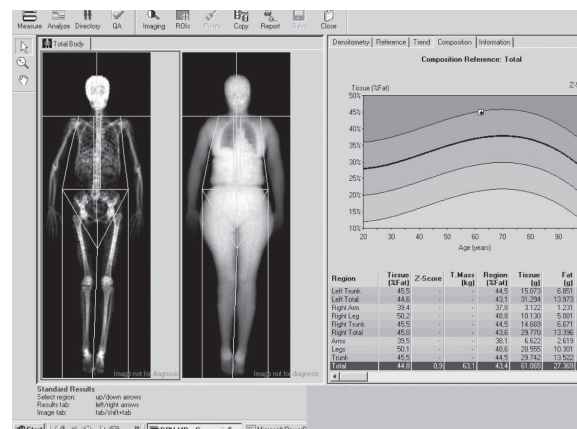


Figura 3 - Densitometria de corpo total com padrão de obesidade ginóide (pêra).

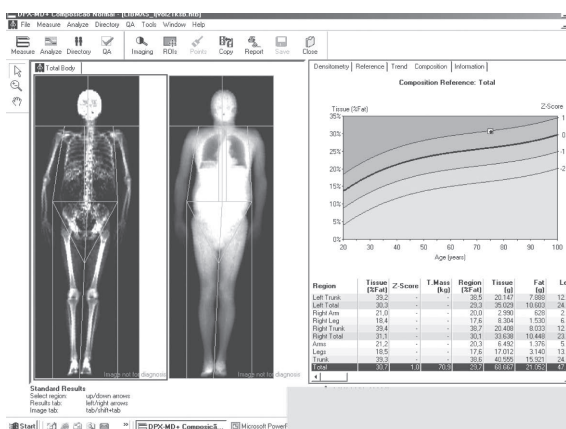


Figura 4 - Densitometria de corpo total com padrão de obesidade andróide (maça).

### ENVELHECIMENTO E MASSA MUSCULAR

Rosenberg<sup>(9)</sup>, em 1989, foi o pioneiro a utilizar o termo sarcopenia para descrever essa perda muscular esquelética. Como esta redução faz parte do envelhecimento fisiológico, alguns autores tendem a definir sarcopenia como doença somente se estiver associada a alguma limitação funcional<sup>(10)</sup>.

Estima-se que, a partir dos 40 anos, ocorra perda de cerca de 5% de massa muscular a cada década, com declínio mais rápido após os 65 anos<sup>(6, 11, 12)</sup>, particularmente nos membros inferiores<sup>(13)</sup>. Estudos de cadáveres com diversos métodos radiológicos como US, TC e RM demonstraram que ocorre redução de 40% da área seccional transversa de vários grupos musculares (quadríceps, bíceps e tríceps braquial) com a idade<sup>(14)</sup>.

Atualmente, o meio mais utilizado para o diagnóstico de sarcopenia é a densitometria óssea de corpo total para a avaliação da composição corporal – massa óssea, massa magra e massa adiposa total. As vantagens dessa técnica são a praticidade, a aquisição de medidas objetivas em tempo curto de exame (20 a 30 minutos), o custo relativamente baixo quando comparada a outras metodologias, pouca radiação ionizante (25% da radiografia simples de tórax) e boa reprodutibilidade.

O pioneiro Baumgartner<sup>(8)</sup>, no estudo do Novo México, definiu sarcopenia como a redução de massa muscular esquelética dois desvios-padrão abaixo da média de controles jovens e saudáveis pareados para a mesma etnia (T escore). Nesse estudo, a prevalência de sarcopenia variou de 13 a 24% em pessoas de 65 a 70 anos, e foi maior do que 50% em indivíduos com mais de 80 anos, principalmente em homens.

Gallagher *et al*<sup>(15)</sup> estudaram 284 mulheres e homens de 20 a 90 anos e verificaram maior MMA no sexo masculino, bem como declínio da massa muscular com a idade.

Estudos de cadáveres humanos mostraram que a muscu-

latura do tronco corresponde a 25% da MMA. Dessa forma, a massa muscular esquelética total (MMET) pode ser inferida a partir da MMA, na qual a MMET é igual a 1,25 x MMA<sup>(16)</sup>. Por meio da MMET, Melton *et al*<sup>(17)</sup> descreveram menor prevalência de sarcopenia do que o estudo de Baumgartner<sup>(8)</sup>. Em indivíduos de 60 a 69 anos, a prevalência foi de 8 a 10% e, naqueles com idade acima de 80 anos, foi de 18 a 40%, principalmente em homens.

Iannuzzi-Sucich *et al*<sup>(18)</sup> quantificaram a MMET em 195 mulheres e 142 homens, de 64 a 93 anos de idade, por meio da densitometria óssea de corpo total. A prevalência de sarcopenia, definida como MMET menor do que 7,26 kg/m<sup>2</sup> para o sexo masculino e menor do que 5,45 kg/m<sup>2</sup> para o feminino, foi 22% para as mulheres e 27% para os homens. E, em indivíduos com mais de 80 anos, a prevalência aumentou para 31% em mulheres e 45% em homens.

Por meio da RM, Janssen *et al*<sup>(19)</sup> estudaram a MMET de 268 homens e 200 mulheres, com idade entre 18 e 88 anos e relataram que homens têm maior massa muscular, mas também apresentam maior perda com o avançar da idade.

Com o envelhecimento, os homens têm maior perda muscular devido ao declínio do hormônio do crescimento (GH), fator de crescimento relacionado à insulina (IGF-1) e testosterona. No entanto, apesar da perda muscular ser maior em homens, é importante ressaltar a importância da sarcopenia em mulheres idosas, uma vez que possuem maior expectativa de vida e alta prevalência de limitações funcionais<sup>(5)</sup>.

### FATORES RELACIONADOS À SARCOPENIA

Múltiplos fatores inter-relacionados contribuem para o desenvolvimento e progressão da sarcopenia. O diagrama adaptado de Doherty<sup>(20)</sup> ilustra alguns deles (Figura 5).

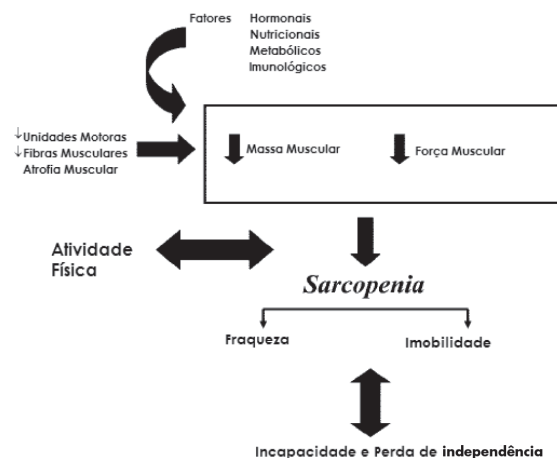


Figura 5 - Fatores relacionados à gênese da sarcopenia no idoso<sup>(20)</sup>.

### FIBRAS MUSCULARES E INERVAÇÃO

As fibras do tipo I (aeróbias, de contração lenta) parecem ser resistentes à atrofia associada ao envelhecimento, pelo menos até os 70 anos, enquanto a área relativa das fibras tipo II (anaeróbias, de contração rápida) declina de 20 a 50% com o passar dos anos<sup>(21,22)</sup>.

A redução no tamanho das fibras é modesta quando comparadas à redução na massa muscular, daí postular-se sobre redução concomitante do número de fibras. Lexell *et al*<sup>(22)</sup> estudaram amostras do vasto lateral de cadáveres e descreveram redução de 50% do número de fibras musculares na nona década de vida, quando comparados aos jovens de 20 anos de idade.

Particularmente em relação à atrofia das fibras tipo II, existem evidências histoquímicas de agrupamento, atrofia e aumento da co-expressão de cadeias pesadas de miosina, consistente com processo neuropático crônico, caracterizado por denervação e reinervação progressiva<sup>(14,20)</sup>. Achados eletrofisiológicos de redução das unidades motoras da musculatura proximal e distal de membros inferiores e superiores corroboram a hipótese de participação da degeneração neuronal na gênese da sarcopenia<sup>(20)</sup>. Estudos transversais mostraram unidades motoras preservadas pelo menos até a sétima década. A partir dessa idade, ocorre declínio dessas unidades, bem como perda de motoneurônios alfa. Entretanto, não está definido como o peso dos fatores genéticos, hormonais e da atividade física pode afetar a extensão ou ritmo desta perda<sup>(23)</sup>.

### ESTÍMULOS ANABÓLICOS

Com o envelhecimento, postula-se que ocorra redução ou resistência às substâncias anabólicas no músculo esquelético<sup>(24)</sup>. O nível sérico de testosterona e androgênios adrenais declina com a idade, principalmente após os 80 anos, quando a prevalência de deficiência androgênica pode ocorrer em 40 a 90% dos idosos<sup>(25)</sup>.

Estudos epidemiológicos mostraram relação entre queda da testosterona e declínio da massa e força muscular e estado funcional<sup>(5,26)</sup>. No tecido muscular, os androgênios estimulam a síntese protéica e o recrutamento das células-satélite às fibras musculares em atrofia.

O declínio de estrogênios em mulheres associados à menopausa é bem conhecido e, possivelmente, os esteróides sexuais femininos exercem efeitos anabólicos sobre o músculo pela conversão tissular em testosterona.

Os hormônios sexuais parecem inibir a produção de IL-1 e IL-6, sugerindo que níveis reduzidos destas substâncias podem ter efeito catabólico indireto sobre o músculo. A redução de GH e IGF-1 também está implicada no menor

estímulo anabólico sobre o tecido muscular esquelético<sup>(27)</sup>.

### METABOLISMO BASAL E NUTRIÇÃO

Com o avançar da idade, é comum ocorrer declínio de mais de 15% do gasto metabólico basal<sup>(28,29)</sup>, que acontece devido à redução de tecido magro, principalmente de células musculares metabolicamente ativas<sup>(30)</sup>.

A redução da ingestão alimentar, a “anorexia do envelhecimento”, é fator importante no desenvolvimento e progressão da sarcopenia, principalmente quando associada a outras co-morbidades<sup>(31-35)</sup>. Múltiplos mecanismos levam à ingestão alimentar reduzida no idoso<sup>(32,33)</sup>, tais como perda de apetite, redução do paladar e olfato, saúde oral prejudicada, saciedade precoce (relaxamento reduzido do fundo gástrico, aumento da liberação de colecistocinina em resposta à gordura ingerida, elevação da leptina)<sup>(34)</sup>. Fatores psicossociais, econômicos e medicamentos também estão envolvidos<sup>(36)</sup>.

A ingestão reduzida de proteínas, de acordo com as DRIs (*Dietary Reference Intakes*), ocasiona redução da massa e força muscular em mulheres na pós-menopausa e, por conseguinte, discute-se a necessidade de suplementação protéica na população idosa<sup>(37)</sup>.

### ESTÍMULOS CATABÓLICOS

O aumento de estímulos catabólicos em idosos tem sido aventado como outra causa provável de redução da massa muscular. Roubenoff *et al*<sup>(5,38)</sup> descreveram aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1) em idosos, que podem estimular a perda de aminoácidos e incrementar a quebra de proteínas das fibras musculares.

### INATIVIDADE FÍSICA E LIMITAÇÃO FUNCIONAL

A inatividade física é um fator contributivo importante para a sarcopenia relacionada ao envelhecimento. Homens e mulheres idosos com menor atividade física têm também menor massa muscular e maior prevalência de incapacidade física<sup>(39,40)</sup>. A prática regular de exercícios, desde jovem, lentifica a perda muscular do idoso. E a intervenção mais eficaz para prevenção e recuperação da perda muscular são os exercícios de resistência<sup>(20)</sup>.

A habilidade para desempenhar atividades da vida diária, a massa e força muscular são bastante relacionadas entre si. No estudo do Novo México, mulheres e homens sarcopênicos tinham respectivamente 3,6 e 4,1 maiores chances de incapacidade, quando comparados àqueles com maior massa muscular. Da mesma forma, o uso de órteses e maior frequência de quedas foram mais relatadas pelos idosos com menor massa muscular. Recentemente, o mes-

mo grupo descreveu maior prevalência de sarcopenia em mulheres idosas com maior prejuízo funcional. O estudo ainda mostrou a importância de identificar indivíduos obesos e sarcopênicos, uma vez que o aumento de gordura corporal e estabilidade do peso dificilmente suscitam interesse sobre a perda muscular. Nesta população, tanto obesidade quanto sarcopenia, se associaram a limitações funcionais, incapacidade e maior número de quedas, particularmente no sexo feminino. A população sarcopênica e obesa (S-O) tinha alto risco para três ou mais incapacidades físicas quando comparados aos somente sarcopênicos (S) ou somente obesos (O). Entre os homens, o risco foi de 8,7 (S-O) versus 3,8 (S) versus 1,3 (O). Nas mulheres, foi de 12 (S-O) versus 3 (S) versus 2,2 (O)<sup>(41)</sup>.

À medida que a população envelhece, torna-se cada vez mais evidente a necessidade do estudo dos fatores associados à sarcopenia, visto que melhores e mais eficazes estratégias e intervenções de prevenção e tratamento poderão ser desenvolvidas para minimizar a incapacidade e otimizar a independência de idosos.

## OPÇÕES TERAPÊUTICAS NA SARCOPENIA

### REPOSIÇÃO DE ESTERÓIDES SEXUAIS

Tendo por base sua fisiopatologia, é razoável acreditar que a suplementação hormonal seja uma boa opção para prevenir ou tratar a sarcopenia. No entanto, a reposição estrogênica em mulheres não se mostrou efetiva. Atualmente, a maior promessa parece ser a reposição de testosterona, particularmente em homens hipogonádicos, uma vez que a reposição androgênica é efetiva para aumentar a massa muscular e, provavelmente, também a força muscular<sup>(42)</sup>. É importante ressaltar que são necessários mais estudos para a avaliação de diversos outros desfechos, como a redução do risco de quedas e de fraturas, diminuição da institucionalização e aumento da independência funcional. Além disso, a segurança do uso dessa medicação a longo prazo ainda não está completamente bem definida. As reações adversas mais relatadas são: morte súbita, aumento do hematócrito, retenção hídrica, ginecomastia, aumento do antígeno prostático específico (PSA), hipertrofia prostática e piora do perfil lipídico<sup>(43)</sup>.

Frisoli *et al*<sup>(44)</sup>, ao avaliarem prospectivamente o efeito da administração de decanoato de nandrolona (50 mg, intramuscular, a cada três semanas) em 65 mulheres idosas com osteoporose, durante dois anos, por meio de um ensaio clínico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado, verificaram incremento de quase 12% da massa muscular, eleva-

ção dos níveis de hemoglobina e redução significativa de 50% das fraturas vertebrais e não-vertebrais. No entanto, aspectos funcionais da força muscular não foram pesquisados.

A deidroepiandrosterona (DHEA) parece aumentar os níveis séricos de hormônios sexuais e IGF-1, mas pode ocorrer piora na sensibilidade à insulina e perfil lipídico. Não há comprovação unânime de alteração na composição corporal com aumento de massa magra e redução de gordura<sup>(45)</sup>.

### REPOSIÇÃO DE GH

O uso do GH em crianças e adultos com deficiência do hormônio é seguro. Em adultos, o GH melhora a sensação de bem-estar, composição corporal e perfil lipídico<sup>(46, 47)</sup>.

A reposição de GH em idosos não aumenta a força muscular nem potencializa os ganhos com treino de resistência. Estratégias alternativas para estimular o eixo GH/IGF-1 parecem promissoras, como a administração de hormônio liberador do GH (GHRH) e o complexo IGF-1 associado à proteína ligadora (IGFBP-3)<sup>(43)</sup>.

O tratamento com GH a longo prazo em idosos pode alterar o perfil glicêmico, bem como ocasionar síndrome do túnel do carpo, artralgias, ginecomastia e edema<sup>(48, 49)</sup>.

O elevado custo do tratamento, cerca de US\$ 1.300 por mês, para três injeções semanais e a falta de evidências científicas consistentes sobre os reais ou potenciais benefícios desta terapia em idosos sarcopênicos são as principais limitações, pelo menos por enquanto, para o uso clínico nesta população.

### EXERCÍCIO

A maior aquisição do pico de massa muscular é fundamental para retardar a perda decorrente do próprio envelhecimento e promover menor impacto sobre a qualidade de vida dos idosos. Dessa forma, vale a pena ressaltar que a prevenção é a estratégia mais importante e eficiente para atingir esses objetivos. Estudos com atividade física têm os mais promissores resultados, tanto na prevenção quanto no tratamento da sarcopenia.

Estudando idosos da comunidade por três meses e comparando o tipo de treino (com carga versus nenhum treino), observou-se melhora significativa da força do quadríceps e tempo de caminhada no grupo intervenção<sup>(50)</sup>. Indivíduos muito idosos (média de idade de 87 anos), institucionalizados, que realizaram treino de resistência associado à suplementação nutricional, por dez semanas, tiveram aumento de 125% da força muscular, bem como melhora objetiva da marcha, velocidade e atividade física espontânea<sup>(51)</sup>. Os potenciais benefícios a longo prazo são o menor número de quedas, aumento da mobilidade e independência.

Larsson<sup>(52)</sup>, em 1982, mostrou que treino aeróbio aumentou o tamanho de fibras musculares dos tipos I e II em homens de 56 a 65 anos. Outros autores<sup>(53, 54)</sup> mostraram aumento na síntese protéica muscular em resposta ao treino de resistência. Mudanças na inervação e padrão de ativação muscular também ocorrem com o treinamento, melhorando o desempenho motor<sup>(55-57)</sup>.

A prática de exercícios de resistência ainda é a intervenção mais efetiva para aumentar a massa e força muscular em idosos. É importante ressaltar que alguns idosos podem ter ingestão alimentar reduzida e necessidades protéicas aumentadas, tornando difícil a obtenção dos benefícios do treinamento de resistência se a nutrição não for adequada<sup>(43)</sup>.

#### SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS

O uso da creatina baseia-se no possível efeito de elevar o depósito de fosfocreatina no músculo, além de poder aumentar níveis de adenosina-tri-fosfato (ATP) e fosfocreatina durante o exercício. Estudos<sup>(58)</sup> demonstraram os efeitos benéficos potenciais desse tipo de intervenção, especialmente quando associada ao exercício, apesar de não existirem pesquisas com ênfase na função muscular propriamente dita.

O picolinato de cromo, outra substância utilizada

anedoticamente para definição da massa muscular, mostrou-se ineficaz em idosos tanto para ganho de massa muscular quanto para redução da massa adiposa<sup>(59)</sup>.

#### CONCLUSÃO

A sarcopenia associada ao envelhecimento é um processo lento, progressivo e aparentemente inevitável, até mesmo naqueles indivíduos que praticam exercícios físicos regularmente. Suas conseqüências 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. Entretanto, ainda não foi estabelecida uma clara relação causal. É necessário e fundamental o desenvolvimento de estudos longitudinais para melhor compreensão dos aspectos fisiopatológicos da sarcopenia, bem como a otimização de métodos de medida da massa muscular para o diagnóstico precoce e avaliação de medidas terapêuticas efetivas para o ganho de massa muscular esquelética em idosos.

*Declaramos a inexistência de conflitos de interesse.*

#### REFERÊNCIAS

- Freitas EV, Py L, Néri AL, Cançado FAX, Gorzoni ML, Rocha SM: Tratado de Geriatria e Gerontologia, Guanabara-Koogan, 2002.
- Rice DP, La Plante MP: Medical expenditures for disability and disabling comorbidity. *Am J Public Health* 82: 739-41, 1992.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB: Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 332: 556-61, 1995.
- Fried LP, Guralnik JM: Disability in older adults: evidence regarding significance, etiology, and risk. *J Am Geriatr Soc* 45: 92-100, 1997.
- Roubenoff R, Hughes VA: Sarcopenia: current concepts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 55: M716-24, 2000.
- Forbes GB, Reina JC: Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations. *Metabol* 19: 653-63; 1970.
- Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ: A cross sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Phys* 71: 644-50, 1991.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755-63, 1998.
- Rosenberg IH: Summary comments. *Am J Clin Nutr* 50: 1231-3, 1989.
- Rosenberg IH: Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr* 127: 990S-1S, 1997.
- Tzankoff SP, Norris AH: Effect of muscle mass decrease on age-related BMR changes. *J Appl Phys* 43: 1001-6, 1977.
- Fleg JL, Lakatta EG: Role of muscle loss in the age associated reduction in VO<sub>2</sub> max. *J Appl Phys* 65: 1147-51, 1988.
- Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 89: 81-8, 2000.
- Doherty TJ, Brown WF: The estimated numbers and relative sizes of thenar motor units as selected by multiple point stimulation in young and older adults. *Muscle Nerve* 16: 355-66, 1993.
- Gallagher D, Visser M, De Meersman RE, et al: Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender, and ethnicity. *J Appl Physiol* 83: 229-39, 1997.
- Mitsiopoulos N, Baumgartner RN, Heymsfield SB, Lyons W, Gallagher D, Ross R: Cadaver validation of skeletal muscle measurement by magnetic resonance imaging and computerized tomography. *J Appl Physiol* 85: 115-22, 1998.
- Melton LJ 3rd, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL: Epidemiology of sarcopenia. *J Am Ger Soc* 48: 625-30; 2000.
- Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol* 57: M772-7, 2002.
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R: Skeletal Muscle Cutpoints Associated with Elevated Physical Disability Risk in Older Men and Women. *Am J Epidemiol* 159: 413-21, 2004.
- Doherty TJ: Invited Review: Aging and Sarcopenia. *J Appl Physiol* 95: 1717-27, 2003.

21. Larsson L, Sjodin B, Karlsson J: Histochemical and biochemical changes in human skeletal muscle with age in sedentary males, age 22-65 years. *Acta Physiol Scand* 103: 31-9, 1978.
22. Lexell J, Downham DY: What determines the muscle cross-sectional area? *J Neurol Sci* 111:113-4, 1992.
23. Doherty TJ, Brown WF: Motor unit number estimation: methods and applications. In: *Neuromuscular Function and Disease: Basic, Clinical, and Electrodiagnostic Aspects*, edited by Brown WF, Bolton CF, and Aminoff MJ. Philadelphia, PA: Saunders. p. 274-290, 2002.
24. Kamel HK, Maas D, Duthie EH Jr: Role of hormones in the pathogenesis and management of sarcopenia. *Drugs Aging* 19: 865-77, 2002.
25. Bhasin S: Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol* 58: 1002-8, 2003.
26. Perry HM III, Miller DK, Patrick P, Morley JE: Testosterone and leptin in older African-American men: relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 49: 1085-91, 2000.
27. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS: Sarcopenia. *J Lab Clin Med* 137: 231-43, 2001.
28. Calloway DH, Zanni E: Energy requirements and energy expenditure of elderly men. *Am J Clin Nutr* 33: 2088-92, 1980.
29. Vaughan L, Zurlo F, Ravussin E: Aging and energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 53: 821-5, 1991.
30. Greenlund LJ, Nair KS: Sarcopenia-consequences, mechanisms, and potential therapies. *Mech Ageing Dev* 124: 287-99, 2003.
31. Roberts SB: Effects of aging on energy requirements and the control of food intake in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 50: 101-6, 1995.
32. Morley JE, Kumar VB, Mattammal MB, Farr S, Morley PM, Flood JF: Inhibition of feeding by a nitric oxide synthase inhibitor: effects of aging. *Eur J Pharmacol* 311: 15-9, 1996.
33. Morley JE, Thomas DR: Anorexia and aging: pathophysiology. *Nutrition* 15: 499-503, 1999.
34. Morley JE: Anorexia, body composition, and ageing. *Curr Opin Clin Nutr and Metabol Care* 4: 9-13, 2001.
35. Morley JE: Anorexia of aging: physiologic and pathologic. *Am J Clin Nutr* 66: 760-73, 1997.
36. Bales CW, Ritchie CS: Sarcopenia, weight loss and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr* 22: 309-23, 2002.
37. Campbell W, Crim MC, Dallal GE, Young VR, Evans WJ: Increased protein requirements in the elderly: new data and retrospective reassessments. *Am J Clin Nutr* 60: 167-75; 1994.
38. Roubenoff R, Harris TB, Abad LW, Wilson PW, Dallal GE, Dinarello CA: Monocyte cytokine production in an elderly population: effect of age and inflammation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 53: M20-6, 1998.
39. Evans WJ: Exercise, nutrition, and aging. *Clin Geriatr Med* 11: 725-34, 1995.
40. Evans WJ: Effects of exercise on senescent muscle. *Clin Orthop* S211-20, 2002.
41. Baumgartner RN: Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 904: 437-48, 2000.
42. Gruenewald DA, Matsumoto AM: Testosterone supplementation therapy for older men: potential benefits and risks. *J Am Geriatr Soc* 51: 101-15, 2003.
43. Borst SE: Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing* 33: 548-55, 2004.
44. Frisoli Júnior A, Chaves PH, Pinheiro MM, Szejnfeld VL: The effect of nandrolone decanoate on bone mineral density, muscle mass and hemoglobin levels in elderly women with osteoporosis: a double-blind, placebo controlled study. *J Gerontol* 60: 648-53, 2005.
45. Bross R, Javanbakht M, Bhasin SA: Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endoc Metab* 84: 3420-30, 1999.
46. Bollerslev J, Moller J, Thomas S, Djoseland O, Christiansen JS: Dose dependent effects of recombinant human growth hormone on biochemical markers of bone and collagen metabolism in adult with growth hormone deficiency. *Eur J Endocrinol* 135: 666-71, 1996.
47. Christ ER, Chowienczyk PJ, Sonksen PH, Russel-Jones DL: Dynamics of lipoprotein metabolism in adult growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 22 (5 suppl): 16-21, 1999.
48. Cohn L, Feller AG, Draper MW, Rudman IW, Rudman D: Carpal tunnel syndrome and gynecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-I concentrations. *Clin Endocrinol* 39: 417-25, 1993.
49. Yarasheski KE, Zachwieja JJ: Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth proves toxic. *JAMA* 270: 1694, 1993.
50. Ades PA, Ballor DL, Ashikaga T, Utton JL, Nair KS: Weight training improves walking endurance in healthy elderly persons. *Ann Int Med* 124: 568-72, 1996.
51. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 330: 1769-75, 1994.
52. Larsson L, Tesch PA: Muscle hypertrophy in bodybuilders. *Eur J Appl Phys Occup Physiol* 49: 301-6, 1982.
53. Hasten DL, Pak-Loduca J, Obert KA, Yarasheski KE: Resistance exercise acutely increases MHC and mixed muscle protein synthesis rates in 78-84 and 23-32 yr olds. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 278: E620-6, 2000.
54. Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS: Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 280: E203-8, 2001.
55. Sale DG: Neural adaptation to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 20 (Suppl): S135-45, 1988.
56. Hakkinen K, Pakarinen A, Newton RU, Kraemer WJ: Acute hormone responses to heavy resistance lower and upper extremity exercise in young versus old men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 77: 312-9, 1998.
57. Hakkinen K, Alen M, Pakarinen A, Newton RU, Kraemer WJ: Neuromuscular adaptation during prolonged strength training, detraining and re-strength-training in middle-aged and elderly people. *Eur J Appl Physiol* 83: 51-62, 2000.
58. Rawson ES, Wehnert ML, Clarkson PM: Effects of 30 days of creatine ingestion in older men. *Eur J Appl Physiol* 80: 139-44, 1999.
59. Campbell WW, Joseph LJO, Davey SL, Cyr-Campbell D, Anders RA, Evans WJ: Effects of resistance training and chromium picolinate on body composition and skeletal muscle in older men. *J Appl Physiol* 86: 29-39, 1999.