



비만 노쇠와 복합 운동

이해성 MS, 김종희 PhD

한양대학교 체육학과

Obese Frailty and Combined Exercise

Hae Sung Lee MS, Jong-Hee Kim PhD

Department of Physical Education, College of Performing Arts and Sport, Hanyang University, Seoul, Korea

PURPOSE: Frailty is a geriatric syndrome that impairs the health and quality of life of older adults. While unintended weight loss is known to be a primary risk factor for frailty, obesity has also been closely associated with frailty. Combined exercise is thought to be an effective way of resolving obesity and frailty, but studies demonstrating the effect of combined exercise on obese frailty are lacking. In this review, we seek to understand the relevant mechanisms by exploring prior studies on obese frailty, and provide the implications of appropriate combined exercise interventions for obese frailty.

METHODS: To collect data for this study, we used academic search systems such as Scopus, Google Scholar, PubMed, and Web of Science. The keywords used for the search were a combination of words such as 'obesity', 'frailty', 'combined or multicomponent exercise', and 'older or elderly adults'.

RESULTS: The results from the 16 selected articles confirmed that combined exercise reduces body weight, percentage of body fat, and risk of falls. Moreover, it improves muscle strength, balance, and walking function of the obese frail population.

CONCLUSIONS: As we have confirmed the positive outcomes on the combined exercise for obese frail older adults, an optimal exercise program needs to be presented. Older adults with obesity are recommended to exercise at least 2-3 times a week during the initial period. Further, they should begin with low-intensity walking, full-body exercise, balance, and flexibility exercises, then gradually increase the exercise volume. Moreover, to facilitate the positive outcomes of physical training and to encourage autonomy and enjoyment of exercise among obese frail older adults, a novel method and an individualized scientific exercise program need to be developed.

Key words: Obesity, Frailty, Older adult, Sarcopenia, Combined exercise

서론

현대사회의 첨단 의료기술과 공중 보건 시스템의 발달은 인간의 건강에 대한 관심 증가와 더불어 평균 수명을 증가시키는 데 기여하고 있다[1-3]. 그러나, 노인 인구의 증가, 개인의 불균형적인 식습관 및 신체 활동 부족은 비만을 포함한 각종 만성 질환과 암의 유병률을 계속 증

가시키고 있다[4]. 노쇠(frailty)는 노화에 따른 신체의 구조적, 기능적 변화와 함께 스트레스에 대항하는 생리적 예비능(physiological reserves)이 감소하는 대표적인 노인성 증후군(geriatric syndrome)이다[5]. 노쇠는 다양한 요인들이 복합적으로 작용하여 발생하고, 노인의 생물학적 기능과 이동성(mobility) 및 독립성(independency)을 제한하며, 염증 조절 장애, 만성질환 및 모든 원인의 사망률과 직접적인 관련이 있

Corresponding author: Jong-Hee Kim Tel +82-2-222-0132 Fax +82-2-229-1337 E-mail carachel07@hanyang.ac.kr

*This work was supported by the research fund of Hanyang University (HY-2020) and CCAR (# PJ014759022021) of RDA.

Keywords 비만, 노쇠, 노인, 근감소증, 복합 운동

Received 2 Aug 2021 **Revised** 21 Aug 2021 **Accepted** 23 Aug 2021

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

다[6,7]. 노쇠의 진단은 Fried 등에 의해 개발된 신체적 표현형(physical phenotype) 모델이 임상적으로 널리 활용되고 있으며, 피로감, 체중 감소, 낮은 신체활동, 약력 및 보행 속도를 기준으로 1-2개 지표가 기준 미달 시 전노쇠(pre-frail), 3개 지표 이상 기준 미달 시 노쇠로 구분한다[8].

예기치 않은 체중 감소(unintended weight loss) 및 저체중(underweight)은 노쇠의 주요 위험 요인으로 알려져 있으나 과체중(overweight) 및 비만 역시 노쇠 발생과 밀접한 관련이 있는 것으로 보고되고 있다[9,10]. 비만은 체내에 과다하게 지방이 축적되어 나타나는 질병으로 노인의 비만은 표현형 변화, 근섬유의 지질 침착(lipid deposition), 대사기능 장애, 인터류킨-6 (interleukin-6, IL-6) 및 종양괴사인자 알파(tumor necrosis factor- α , TNF- α) 등의 아디포사이토카인(adipocytokines) 생성을 촉진하고 근감소증(sarcopenia) 및 노쇠를 악화시키는 원인으로 작용한다[11-13]. 또한, 비만 노인은 정상 체중의 노인에 비해 노쇠 발생 위험이 1.5배 이상 높은 것으로 보고되고 있다[9]. 비만과 노쇠는 상호 연관성이 높고, 그 발생과 진행 과정에서 서로 공통되는 기전이 보고되고 있으며, 2005년도에는 비만 노쇠(obese frailty)의 용어 사용이 제안되기도 하였다[10]. 하지만, 비만 노쇠의 생리적 특성과 병태 생리학적 기전을 다룬 후속 연구는 매우 부족한 실정이다.

비만 노쇠는 생활습관 및 식이 개선과 규칙적인 신체활동을 통해 예방과 개선이 가능하다[14-16]. 저항성 운동과 유산소 운동은 비만 노쇠 노인에게 권고되는 대표적인 운동 유형이다. 저항성 운동은 근섬유 분절(myofibrillar subfraction)의 단백질 합성을 자극하여 근육량과 근력을 증가시키고, 유산소 운동은 미토콘드리아 분절(mitochondrial subfraction)의 단백질 합성을 촉진하여 골격근의 산화 능력(oxidative capacity)을 높이고, 심혈관계 기능(cardiovascular function)을 향상시킨다[17]. 저항성 운동과 유산소 운동을 포함한 두 가지 형태 이상의 운동을 함께 실시하는 복합 운동은 노쇠 노인의 건강과 체력에 긍정적인 영향을 주는 것으로 알려져 있다[18,19]. 그러나, 비만 노쇠 예방과 치료를 위한 운동은 노인의 인구통계학적 특성 뿐만 아니라 노쇠함(frailty), 신체적 의존성(physical dependence), 적절성(appropriateness)의 정도가 함께 고려되어야 한다[20]. 또한, 잘못된 운동은 비만 노쇠 노인의 급격한 체중 감량, 근육량 감소 및 골밀도 저하를 초래할 수 있기 때문에 과학적이고 보다 체계적인 운동 중재 방법이 제시되어야 한다[21]. 비만 노쇠에 대한 최적의 운동 중재 전략 수립을 위해서는 다양한 복합 운동 연구 결과의 분석과 이에 대한 고찰이 요구된다.

따라서, 본 연구의 목적은 비만 노쇠의 진단과 생리적 특성을 소개하고, 복합 운동의 비만 노쇠 중재 효과에 관한 선행 연구 결과를 분석하여, 비만 노쇠의 효과적인 운동 중재 방법 수립을 위한 시사점을 제공하는 데 있다.

연구 방법

1. 자료 수집

본 연구의 자료 수집을 위해 학술 검색 시스템인 'Scopus', 'Google Scholar', 'PubMed', 'Web of science'를 활용하였으며, 검색어로 'obesity', 'frailty', 'aerobic and/or resistance exercise', 'combined or multicomponent exercise', and 'older or elderly adults' 등의 키워드를 조합하여 문헌을 조사하였다. 이 중 65세 이상 비만 노인 및 노쇠 노인, 비만 노쇠 노인을 대상으로 2000년부터 2021년까지 출판된 논문 중 복합 운동을 실시한 실험 연구를 선정하였다. 자료 수집 과정에서 저서, 학술 발표 자료집, 보고서 등은 제외하였다.

본 론

1. 비만 노쇠의 진단

경제협력개발기구(Organization for Economic Cooperation and Development, OECD)에 따르면, 2017년 15세 이상 성인의 비만 진단 기준을 체질량지수(body mass index, BMI) ≥ 30 kg/m²로 하였을 때, 비만 인구는 미국이 38.2%로 가장 높았고, 일본이 3.7%, 우리나라는 5.3%인 것으로 나타났다[22]. 아시아에서는 대륙 간의 인종, 사회, 문화적 특성과 기후 차이 등을 고려하여 비만의 진단 기준을 BMI ≥ 25 kg/m²로 정하고 있으며(Fig. 1A), 국내 성인의 비만율은 2008년 30.7%에서 2018년 34.5%로 과거 10년 동안 지속적으로 증가하고 있다[23]. 한편, 노인의 노쇠 유병률을 조사한 연구에서 미국은 16-28.7% [24], 일본은 7.4-13.5%가 노쇠인 것으로 나타났다[25,26], 비만 노쇠 유병률의 경우 스페인은 4.0% [27], 미국은 9%가 비만 노쇠, 56%가 비만 전노쇠인 것으로 확인되었다[28]. 국내의 노쇠 연구 결과에 따르면, 65세 이상 노인의 7.8-9.0%가 노쇠, 42.3-47.0%가 전노쇠인 것으로 나타났으나, 비만 노쇠의 유병률에 관한 연구 결과는 아직 보고된 바가 없다[29,30]. 노쇠의 진단은 2001년 Fried가 제시한 신체적 표현형 모델을 이용하는 것이 대표적인 방법이다[8]. 신체적 표현형은 예기치 않은 체중 감소, 주관적 피로감, 보행 속도 저하, 약력 저하, 신체활동 저하를 포함하며, 이는 후속 연구 설계에 따라 수정 보완되어 사용되고 있다(Fig. 1B) [31,32]. 특히, Hanlon et al. [33]과 Reyna et al. [34]은 노쇠 진단을 위해 1) 최근 1년 내 체중 감소(>10 lb/year), 2) 보행 속도(하위 25%), 3) 약력(하위 20%), 4) 주관적 피로감(최근 2주 내), 5) 신체활동 수준(하위 20%)을 지표로 사용하였다. 한편, 비만 노쇠 진단 방법으로 Villareal [15,35]은 1) 연령(≥ 65 year), 2) 비만(BMI ≥ 30 kg/m²), 3) 신체활동 수준(≤ 2 time/week), 4) 운동 기능(근력 및 보행 속도), 5) 체중 변화(± 2 kg/year), 6) 지속적인 약물 투여 여부(최근 6개월 내)를 기준으로 하였고, Colleluori [31]은 1) 연령(≥ 65 year), 2) 비만(BMI ≥ 30 kg/m²), 3) 신체활동 수준(<1 hr/

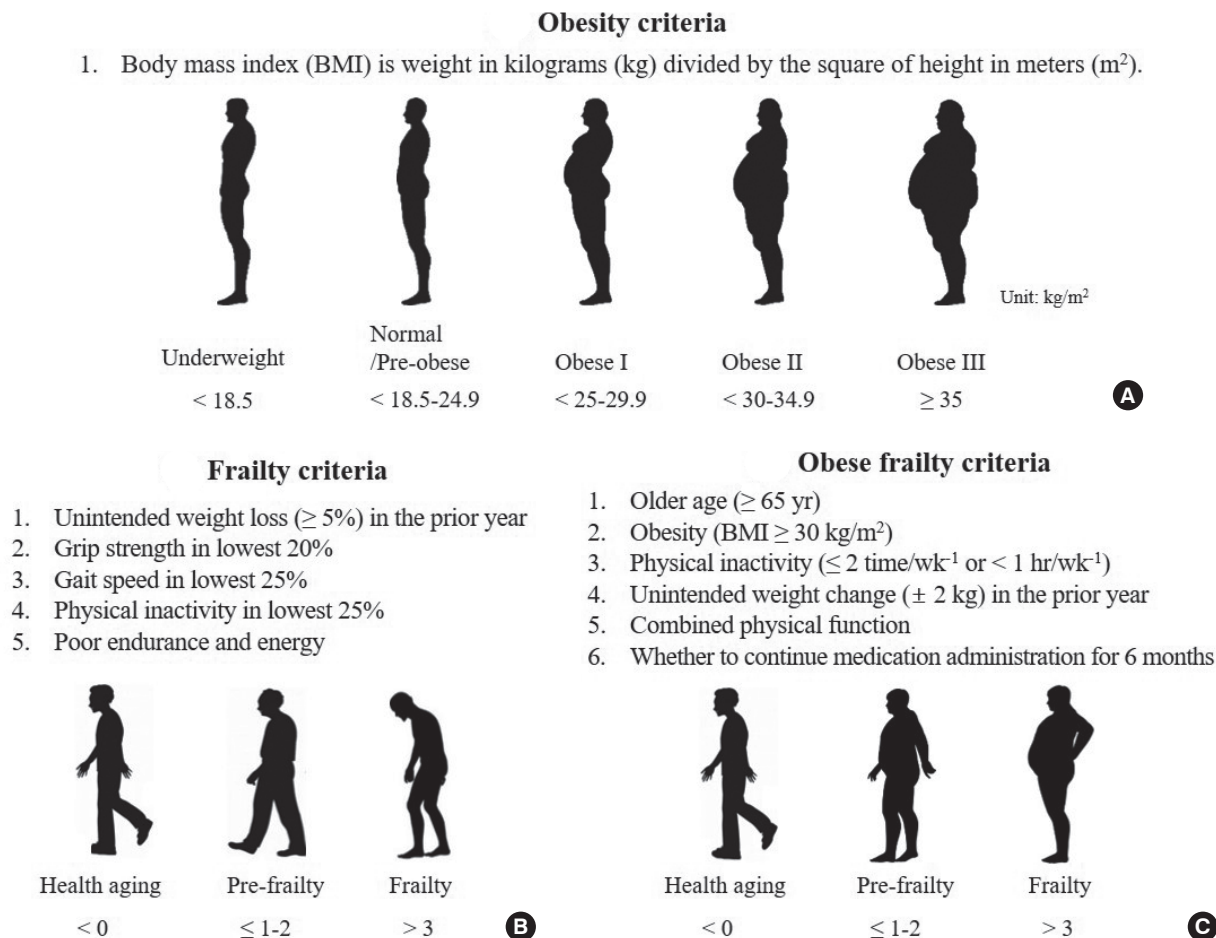


Fig. 1. Criteria for diagnosis of obesity (A), frailty (B), and obese frailty (C).

week), 4) 운동 기능(근력 및 심폐 체력), 5) 체중 변화(± 2 kg/year), 6) 지속적인 약물 투여 여부(최근 6개월 내)를 평가하여 진단하였다(Fig. 1C). 비만 노쇠와 노쇠의 진단에 체중 변화, 운동 기능 및 신체활동 수준을 공통으로 평가하고 있으며, 비만 노쇠의 경우 연령, 비만도 및 지속적인 약물 투여 여부를 추가적으로 평가하고 있다.

2. 비만 노쇠의 생리적 특성

노인에게 나타나는 대표적인 표현형 변화는 근육량 및 근력 저하, 신체기능과 신체활동 감소로 노인의 비만은 체력 감소 외 대사성질환, 심혈관계 및 근골격계 질환, 암 등 다양한 질환의 원인이 되어 노쇠를 더욱 가속화시킨다[13,36]. 그러나, 간혹 이러한 증상들이 노화 과정에서 발생할 수 있는 자연스러운 소모성 질환(wasting disease)으로 간과되기도 한다[13]. 고령사회의 문제에 대한 경각심이 증가하고, 최근 여러 연구를 통해 복합 운동이 비만 노쇠의 예방 및 개선에 효과적이라는 근거들이 제시됨에 따라[31,37], 최적의 운동 중재 방법을 수립하기 위한 기반으로 비만 노쇠의 생리적 특성에 대한 이해가 요구된다.

비만 노쇠에 따른 골격근의 변화와 조절 기전을 규명한 연구는 매

우 부족한 실정으로 근감소증(sarcopenia), 근감소성 비만(sarcopenic obesity) 및 골근감소증(osteosarcopenia)이 비만 노쇠와 연계된 근골격계 변화 모델로 제안되고 있다[38,39]. 비만 노인은 골격근의 동화 저항성(anabolic resistance)이 높고, type II 근섬유 크기와 수가 감소하며, 근섬유 내 지질 축적으로 인한 모세혈관의 밀도 감소와 미토콘드리아 대사 기능이 감소한다[13,40,41]. 이러한 현상은 DNA 손상, 텔로미어 길이 단축에 따른 세포 노화와 종양 억제 경로인 p53과 p16Ink4a의 의존적 상향 조절을 유발하며[42], 이는 Cyclin-dependent kinase (CDK) 2와 CDK4/6 억제에 따른 세포 주기 정지(cell cycle arrest)와 인과관계에 있다[43]. 이 과정에서 발생하는 염증과 산화 스트레스는 단백질 합성에 관여하는 mammalian target of rapamycin (mTOR)과 PI3K/Akt 경로를 억제하고, 단백질 분해를 촉진하는 muscle RING finger protein-1 (MuRF-1)과 forkhead box proteins (FoxO)를 활성화하여 근감소증과 노쇠의 과정을 촉진한다[44,45]. 한편, 뼈는 몸을 지탱하는 골격으로 근육의 자극을 받아 밀도를 유지하고 근육과 해부학적으로 밀접하게 연계되어 있다[46]. 노화에 따른 근감소증과 골다공증은 서로 연계되어 “hazardous duet”의 골근감소증으로 나타나며, 이는 낙상과 골절

위험률을 증가시켜 이동성과 독립성을 제한하는 심각한 위협으로 이어질 수 있다[47]. 비만 노쇠는 골근감소증의 주요 위험 요인으로 근육에서 분비되는 마이오스타틴(myostatin), 이리신(irisin), IGF-1 등의 마이오카인 변화와 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있다[48-51]. 이처럼 근육과 뼈 사이의 크로스톡(cross-talk)이 존재함에도 불구하고, 골근감소증은 비교적 최근 제시된 개념으로 비만 노쇠의 발병 및 진행 기전을 이해하기 위해서는 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다[46].

Soysal et al. [52]은 35개의 연구결과에 대한 메타 분석을 실시하여 염증과 노쇠의 밀접한 상관관계를 보고하였다. 노화는 후천 면역(acquired immunity)과 선천 면역(innate immunity) 기능의 감소로 면역 노화(immunosenescence)를 야기하며[53], 비만 노쇠에 따른 산화 스트레스와 염증은 면역 노화의 대표적인 원인으로 알려져 있다[36]. 면역 노화는 내·외부의 작은 스트레스에 민감하게 반응하여 염증성 사이토카인(inflammatory cytokine)이 낮은 수준으로 지속해서 발현되지만, 항염증 시스템의 이상으로 염증 노화(inflammaging)를 유도하여 만성 저급성 염증(chronic low-grade inflammation)을 유발한다[54,55]. 특히, 노쇠는 친염증 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)인 TNF- α , IL-6와 C-반응성 단백질(C-reactive protein, CPR)을 증가시킨다[51,52]. 한편, 사이토카인 조절은 지방세포의 산물인 렙틴(leptin)과 아디포넥틴(adiponectin)이 밀접하게 관련되어 있다[56,57]. 혈청 렙틴 수준은 체내 전체 지방량과 양의 상관관계가 있으며[58], 자연 살해 세포(natural killer cell, NK)를 활성화시켜 세포 독성(cytotoxic) 증가에 따른 염증성 사이토카인의 발현을 유도한다[59]. 이와 대조적으로 아디포넥틴은 체내 전체 지방량과 음의 상관관계가 있으며[58], 핵인자 카파비(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)를 억제하여, 염증성 사이토카인의 신호 전달을 담당하는 단핵구(monocyte)와 대식세포(macrophage), 수지상 세포(dendritic cell) 생성을 감소시키고, 항염증 사이토카인을 증가시킨다[60]. 비만으로 인한 비알코올성 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease) 및 내장지방의 축적은 아디포넥틴을 감소시켜 사이토카인 조절 기능의 저하를 유도한다[61]. 하지만, 아직까지 비만 노쇠의 조절 기전으로 명확히 규명된 바는 없으며 추가적인 연구를 통한 검증이 필요하다.

에스트로겐(estrogen)은 분자 단위의 에스트라디올-17베타(estradiol-17 β), 에스트론(estrone), 에스트리올(estriol)로 구성된 스테로이드 호르몬이며[62], 테스토스테론(testosterone)은 남성의 고환 내 레디히세포(leydig's cell)에서 생성되는 안드로젠(androgen) 스테로이드 호르몬으로[63] 단백질과 지방의 생성 및 분해를 조절하는 역할을 한다. 특히, 여성의 경우 월경 과정에서 아로마타아제(aromatase)의 촉매를 통해 부신 안드로젠 테스토스테론(adrenal androgens testosterone)과 안드로스테나디온(androstenedione)이 에스트로겐으로 전환되는 과정이 원활하게 이루어지지만, 폐경 이후 아로마타아제의 과활성으로 인해

여성의 테스토스테론 기능을 하는 부신 안드로젠과 안드로스테나디온이 지방 생성에 관여하는 에스트라디올-17베타와 에스트론으로 전환되며 지방이 증가한다[64,65]. 한편, 모든 성별에서 테스토스테론의 감소와 노쇠의 밀접한 상관관계가 보고되었다[66,67]. 테스토스테론은 골격근 내 아미노산 활용도를 증가시켜 단백질 합성을 증가시키지만[68], 노화에 의해 테스토스테론의 전구체인 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone)이 감소함에 따라 테스토스테론은 30대 이후 매 10년마다 약 14%가 감소하며 근육량이 감소하게 된다[69]. 또한, 안드로젠 수용체(androgen receptor)는 세포 성장 촉진과 근아세포(myoblast)의 근관세포(myotube) 전환을 통한 근육의 합성을 유도하지만[70], 노화 과정에서 발생하는 에스트로젠 수용체-알파(estrogen receptor- α)의 다형성(polymorphism)으로 인한 인슐린 저항성과 인슐린 유사 성장인자 1 (Insulin like growth factor-1, IGF-1)의 과발현은 내장 지방이 축적되는 원인이 된다[71,72]. 이처럼 비만과 노쇠에서의 내분비계의 조절에 대한 이해에도 불구하고, 현재까지 비만 노쇠의 명확한 기전에 대한 연구는 부족한 실정이다[73].

3. 비만 노쇠에 따른 복합 운동 중재 효과

복합 운동은 비만, 노쇠 및 비만 노쇠에 가장 안전하고 효과적인 중재 방법으로 알려져 있다[18,19]. Smith et al. [74]은 65-80세의 비만 노인 14명(남성 7, 여성 7)을 대상으로 12주 동안 유연성 운동(15분)과 유산소 운동(30분), 저항성 운동(30분), 평형성 운동(15분)으로 구성된 복합 운동을 주 3회, 각 90분간 실시하였다. 유산소 운동 강도는 최대심박수(maximal heart rate, HRmax)의 75-80% 수준이었으며, 저항성 운동 강도는 1회 최대 중량(one-repetition maximum, 1RM)의 65-80% 수준으로 6-8회, 2-3세트를 실시하였다. 그 결과, 근육량의 증가와 체지방량의 유의한 감소가 나타났고, Bench Press와 Leg Press, Knee Extension, Knee Flexion, Seated row의 1RM 및 VO_{2max}가 유의하게 증가하여 신체구성뿐만 아니라 운동 기능이 향상되는 결과를 확인하였다. 더불어, 복합 운동이 단백질 대사의 동화 작용을 촉진할 수 있다고 제안하였다. 한편, Meng et al. [32]은 노쇠 노인 146명을 대상으로 운동 프로그램에 직접 참여하는 그룹A와 가정에서 자발적인 운동 참여를 한 그룹B로 구분하여 12주 동안 실험을 진행하였다. 그룹A는 12주 동안 유연성 운동(10분)과 자전거 에르고미터를 통한 유산소 운동(30분), 덤벨 및 머신을 활용한 저항성 운동(30분), 정리 운동(10분)으로 구성된 복합 운동을 실시하였고, 그룹B는 가정과 일상 속에서 가벼운 스트레칭과 저항성 운동(벽 딥고 팔굽혀펴기, 맨몸 Leg Extension & squat 등), 걷기 수준의 유산소 운동을 진행하였다. 그 결과, 두 그룹 모두 체중 변화 없이 체지방만 유의하게 감소하였다. 또한, Knee Extension, Knee Flexion, 보행 속도가 두 그룹 모두 유의하게 증가하였으나, 의자에서 일어서서 걷기 검사(Timed Up and Go Test, TUG-test) 시간과 의자 앞

았다 일어서기 검사(Timed Chair Stand Test, TCS-test) 시간은 그룹A에서만 유의하게 감소하였다. 비록, 복합 운동을 실시한 그룹A에서 보행 기능 검사의 긍정적인 결과를 확인할 수 있었으나, 그룹B의 결과를 고려한다면 가정과 일상에서의 가벼운 활동과 운동으로도 건강에 상당한 이점을 얻을 수 있는 것으로 사료된다.

Villareal et al. [75]은 비만 노쇠 노인 107명을 대상으로 대조군, 다이어트 그룹, 복합 운동 그룹, 다이어트+복합 운동 그룹으로 구분하여 총 52주에 걸쳐 연구를 진행하였다. 복합 운동은 유연성 운동(15분), 유산소 운동(30분), 저항성 운동(30분), 평형성 운동(15분)으로 구성되었으며, 다이어트 그룹은 일일 500-750 kcal의 열량 제한을 처치하였다. 그 결과, 하지 근육량과 골밀도는 복합 운동 그룹에서만 유의하게 증가하였고, 나머지 그룹에서는 유의하게 감소하였다. Knee Extension과 Knee Flexion은 복합 운동 그룹이 다른 그룹들보다 유의하게 높았으며, 다이어트+복합 운동 그룹은 대조군과 다이어트 그룹보다 유의하게 높았다. 이를 통해 장기간의 복합 운동은 근골격계의 구조적, 기능적 향상을 가져오며, 체중 감량을 통한 비만 중재에 있어서도 복합 운동을 실시한다면 근기능의 질적 향상을 기대할 수 있을 것으로 사료된다. 그러나, Beavers et al. [76]은 76주간 비만 노인 454명을 다이어트 그룹, 복합 운동 그룹, 다이어트+복합 운동 그룹으로 구분하여 골밀도에 대한 복합 운동과 체중 감량의 영향을 조사하였다. 복합 운동은 걷기 위주의 준비 운동(15분), 저항성 운동(20분), 걷기 수준의 유산소 운동(15분), 정리 운동(10분)으로 구성되었다. 연구 결과, 다이어트 그룹과 다이어트+복합 운동 그룹에서 엉덩관절과 대퇴골 경부의 유의한 감소를 보고하며, 비만 노인의 체중 감량은 복합 운동에도 불구하고 골밀도의 감소를 유도할 수 있다고 제안하였다. 이는 18개월간의 장기간 체중 감량을 유도한 연구 설계의 특성으로 인해 운동의 효과로 얻을 수 있는 이점보다 골밀도의 손실이 더 컸던 것으로 사료된다. 이처럼 복합 운동에 대해 대체적으로 긍정적인 결과가 보고되고 있으나, 장기간의 무리한 체중 감량이 포함된 운동 프로그램 적용은 다소 부정적인 결과를 초래할 수 있기 때문에 비만 노쇠의 복합 운동 중재에 적절한 수준의 체중 감량($\leq 10\%/year$) 목표가 포함되어야 할 것이다(Table 1).

4. 비만 노쇠에 대한 운동 중재 시사점

1) 운동 빈도(frequency)

비만 노쇠 노인은 낮은 체력 수준과 운동으로 인한 피로감 누적 부상으로 이어질 가능성이 높으며[7], 운동 참여에 대한 동기를 상실할 경우 운동 자체를 포기하는 상황이 발생할 수 있으므로[35], 적절한 운동 빈도를 적용하는 것이 필요하다. 본 종설에서 다룬 선행 연구들을 살펴보면, 긍정적인 결과를 도출한 운동 빈도는 주당 2-3회 수준인 것으로 나타났다. 주당 2회 미만의 운동 참여는 비만 노쇠의 진단 기준으로 제시될 만큼 비만 노쇠 노인의 건강과 체력을 향상시키기에 부족

한 수준이다[15,35]. 비만 노인에게는 주 5회 이상의 유산소 운동과 주 2-3회의 저항성 운동이 권고되지만[20], 신체 기능 및 운동 능력이 더 낮고, 운동에 대한 미숙함과 거부감이 높을 수 있는 비만 노쇠 노인의 특성을 고려한다면 초기부터 주 3회 초과 운동은 운동 부적응에 따른 부상, 운동에 대한 흥미 상실 및 중도 포기 가능성을 높일 수 있다[78]. 따라서, 비만 노쇠 노인의 운동 초기에는 주당 2-3회 수준의 운동 참여가 적절하고, 운동의 효과를 높이기 위해서는 점차적으로 운동 빈도를 증가시키는 것이 바람직하다.

2) 운동 강도(intensity)

비만 노쇠 노인의 경우 건강한 노인에 비해 운동 기능과 회복 능력이 떨어지기 때문에 적절한 운동 강도를 적용하는 것이 중요하다. 정량화된 운동 강도 측정 방법에는 HR_{max}, VO_{2max}, 1RM, 운동자각도(rating of perceived exertion, RPE) 등이 포함되며, 건강한 노인에게 권장되는 유산소 운동 강도는 HR_{max} 65-70% 수준으로 알려져 있다[79]. 본 종설에서 살펴본 비만 노쇠 노인의 복합 운동 내 유산소 운동의 강도는 HR_{max} 60%에서 HR_{max} 80% 수준(VO_{2max} 65-70% 해당[80])이며 강도를 점진적으로 증가시켰다[81,82]. 그러나, 선행 연구는 안전하고 과학적으로 통제된 연구 환경에서 이루어진 것이므로, 비만 노쇠 노인의 운동 환경과 효과를 고려한다면 노인의 유산소 운동 기준인 HR_{max} 70-75% 수준은 적절한 것으로 판단된다. 추가로 고려해야 할 사항으로 비만 노쇠 노인들은 기저 질환으로 인해 약물을 복용하는 경우가 많으므로 심박수를 활용한 운동 강도 측정에 제한이 있을 수 있다[80]. Cunha et al. [83]은 65세 이상 비만 노인을 대상으로 진행한 운동 실험 연구에서 베타차단제(β -blocker)를 복용하는 노인에서 HR_{max}를 통한 운동 강도 측정에 오류가 발생할 가능성이 제시됨에 따라 Borg RPE를 통해 13-14등급(somewhat hard scale)을 적용하였고, 베타차단제 비복용 노인들은 위와 같은 조건을 위해 HR_{max} 70-75% 수준으로 운동을 실시한 후 혈압을 비교한 결과, 서로 유사한 결과를 확인했다고 보고하였다. 이러한 결과를 종합하면 비만 노쇠 노인에게 적절한 운동 강도인 HR_{max} 70-75% 수준을 충족하기 위해서는 걷기 수준의 운동을 시작으로 점진적 부하를 통해 운동 강도를 증가시키고, 약물 복용 여부에 따라 생리적 조건과 반응이 달라질 수 있으므로 RPE 활용을 통한 운동 강도 조절이 필요할 것으로 판단된다.

한편, 건강한 노인에게 권장되는 저항성 운동 강도는 1RM의 50-85% 수준으로 알려져 있다[84]. 노쇠 노인의 경우, 감소된 근력(muscle strength)과 근파워(muscle power)를 안전하게 향상시키기 위해 “매우 가벼운” 혹은 “가벼운” 수준(1RM 20-40%)에서 시작할 것이 권장되는데[85], 본 종설에서 살펴본 복합 운동 내 저항성 운동 강도도 이와 마찬가지로 연구 설계에 따라 1RM 20% 부터 1RM 100% 수준까지 점진적으로 증가하였고, 6-12회, 2-3세트를 실시하였다[74,82,86,87]. 이처럼

Table 1. Effects of combined exercise on obese frailty older adults

Study	Animals and Participants	Method	Measures	Results
Villareal et al., 2012a [94]	Obese frailty older adults	52 weeks combined exercise	- Body composition - BMD	- Body weight - - Bone mineral density ↑
Smith et al., 2012 [67]	Obese older adults	12 weeks combined exercise	- Muscle protein metabolism - Body composition	- Fat free mass ↑ - Fat mass ↓ - Muscle protein fractional synthesis rate
Meng et al., 2020 [25]	Frailty older adults	12 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance	- Body fat rate ↓ - Muscle strength ↑ - Gait speed ↑ - TUG record ↓
Cadore et al., 2014 [80]	Frailty older adults	12 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance - Falls risk ascertainment	- CSA ↑ - Muscle fat ↓ - 1 RM ↑ - Risk of falls ↓
Villareal et al., 2011b [74]	Obese older adults	12 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance - Muscle protein metabolism	- VO _{2peak} ↑ - Fat free mass ↑ - Body fat mass ↓ - Muscle strength ↑ - Muscle protein fractional synthesis rate ↑
Colleluori et al., 2019 [24]	Obese frailty older adults	24 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance	- Body weight ↓ - Fat mass ↓ - Muscle mass ↓ - 1 RM ↑ - VO _{2peak} ↑ - Mitochondrial stress markers ↓
Napoli et al., 2014 [95]	Obese frailty older adults	52 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance	- Body weight - - Muscle strength ↑ - VO _{2peak} ↑
Villareal et al., 2014a [68]	Obese older adults	52 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance - Serum biochemical	- Body weight ↓ - Muscle mass ↑ - Muscle strength ↑ - BMD ↑ - CTX, OC, P1NP, IGF-1 -
Villareal et al., 2017b [15]	Obese frailty older adults	26 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance - BMD	- Body weight ↓ - Fat mass ↓ - Muscle mass ↓ - VO _{2peak} ↑ - 1RM ↑ - Gait speed ↑ - BMD ↓

(Continued to the next page)

Table 1. Continued

Study	Animals and Participants	Method	Measures	Results
Beak et al., 2020 [30]	Hypertensive frailty older adults	8 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance - Blood pressure - Serum biochemical	- Body composition - - Muscle strength ↑ - Grip strength - - Gait speed ↑ - Blood pressure - - Serum biochemical (lipid, glucose) -
Villareal et al., 2006b [28]	Obese frailty older adults	24 weeks combined exercise	- Body composition - Physical performance - Quality of life ascertainment	- Body weight ↓ - Body fat ↓ - VO _{2peak} ↑ - Muscle strength ↑ - Gait speed ↑ - 1 RM ↑ - Health survey physical subscale scores ↑
Beavers et al., 2014 [69]	Obese older adults	76 weeks combined exercise	- Body composition - BMD	- Body weight ↓ - Bone mineral density ↓
Binder et al., 2002 [75]	Frailty older adults	36 weeks combined exercise	- Physical performance	- VO _{2peak} ↑ - Muscle strength ↑ - Balance and chair-rise record ↓
Reyna et al., 2019 [27]	Frailty older adults	6 weeks combined interval exercise	- Physical performance - Frailty criteria ascertainment	- Gait speed ↑ - Grip strength ↑ - Chair-rise task ↑ - Frailty status transition rate ↑ - Muscle strength and power ↑
Lord et al., 2003 [87]	Frailty older adults	52 weeks combined exercise	- Physical Performance - Ascertainment of Falls	- 6-min walking distance ↑ - Reaction time ↓ - Risk of falls ↓
Cadore et al., 2014 [79]	Mild dementia frailty older adults	8 weeks combined exercise	- Physical Function - Ascertainment of Falls	- Muscle strength ↑ - 1 RM ↑ - TUG record ↓ - Balance test ↑ - Rate of falls ↓

VO_{2max}, maximal oxygen uptake; VO_{2peak}, peak oxygen uptake; 1RM, one-repetition maximum; BMD, bone mineral density; CSA, muscle cross-sectional area; TUG, Time-up-and-go test; CTX, C-terminal telopeptide of type 1 collagen; OC, osteocalcin; P1NP, N-terminal propeptide of type 1 collagen; IGF-1, Insulin-like growth factor-1.

비만 노쇠 노인의 저항성 운동에 있어서 저항도 운동보다 고강도 운동이 효과적이라는 일반적인 견해도 불구하고[88], 가정에서 맨몸 근력 운동을 실시한 노쇠 노인의 근력과 보행 속도가 향상된 결과[32]와 저항성 운동이 노쇠 노인의 근골격계 부상 위험률을 높일 수 있다는 결과를 고려하면[7], 낙상과 근골격계 부상 위험을 통제할 가벼운 맨몸 운동의 참여부터 실시할 것이 권장된다.

3) 운동 유형(type)

비만 노쇠 노인은 근골격계 및 심혈관계 체력(cardiovascular fitness), 반응 시간, 평형성, 유연성을 포함한 체력과 운동 기능 저하가 나타나기 때문에[89], 한 가지 유형의 운동보다 다양한 유형으로 구성된 복합 운동이 효과적이다[90,91]. 또한, 비만 노쇠 노인을 위한 복합 운동의 구성은 유산소 운동, 저항성 운동, 평형성 운동 및 유연성 운동이 포함되어야 한다. 비만 노쇠 노인의 유산소 운동은 심혈관계 체력과 체지방 감소를 통한 적절한 체중 유지에 도움을 준다[15]. 일반적으로 노인에게 권장되는 유산소 운동 유형으로 걷기, step-box, 좌식 자전거, 계단 오르기 등이 권장되지만[92], 상대적으로 노쇠의 정도가 심한 비만 노쇠 노인에게는 걷기 운동도 어렵게 느껴질 수 있다. 따라서, 보조 장치를 이용하거나, 짧은 거리를 걷는 수준으로 시작하여, 점차 보조 장치의 이용을 줄이고 걷는 거리를 증가시키는 방법으로 접근하는 것이 바람직하다. 저항성 운동은 비만 노쇠 노인에 나타날 수 있는 근감소증 예방과 개선에 가장 효과적인 운동 유형이다[93]. 저항성 운동 시 낙상과 근골격계 부상을 예방하기 위해 벽에 기대 후 팔굽혀펴기, 의자에 앉았다 일어하기 등 안정된 맨몸 운동 혹은 seated-leg press or curl, seated-chest press, seated-row 등 앉은 자세에서 실시할 것이 권장된다[88]. 신체 전반에 걸친 발달이 필요하지만, 특히 보행 기능에 직접적으로 관여하는 hamstrings과 quadriceps, gluteus muscles 운동은 비만 노쇠의 개선을 위해 포함되어야 한다.

비만 노쇠 노인을 포함한 노쇠 노인에 있어 낙상은 주요 위험요소로 알려져 있다[87,94]. Mohler et al. [95]은 노쇠 노인에 비해 상대적으로 활동량이 많은 전노쇠 노인에서 보행으로 인한 낙상 위험률이 더 높다고 보고하였다. 비만 노쇠 노인의 이동성 확보를 위한 복합 운동은 낙상에 주의를 하며 실시해야 한다. 따라서, 이를 예방하기 위해 복합 운동 과정에서 낙상 예방을 위해 보조 장치를 활용한 tandem foot standing, heel-toe walking, line walking 등의 평형성 운동이 권장된다. 비만 노쇠 노인의 유연성 감소는 운동 및 보행 기능의 감소와 옷을 입거나, 물건을 잡는 행위 등의 일상생활에도 영향을 미칠 수 있다[96]. 비만 노쇠 노인의 경우, 특별한 방법이 아닌 간단하고 기본적인 수준의 유연성 운동으로도 운동 기능의 향상을 기대할 수 있다[97]. Watt et al. [98]은 노쇠 노인을 대상으로 10주간의 고관절 스트레칭을 실시한 결과, 고관절의 신전 가동 범위가 확장되어 보행 속도와 보폭이 유의하게

증가했다고 보고하였다. 이처럼 유연성 운동을 통한 가동 범위의 확장은 비만 노쇠의 개선에 직접적으로 영향을 미치고, 복합 운동을 원활하게 수행할 수 있도록 도움을 주기 때문에 운동 전, 운동 간 휴식 중, 운동 후 유연성 운동은 반드시 포함되어야 한다.

4) 운동 시간 및 기간(time/duration)

노쇠 노인에게 권고되는 운동 시간은 45-60분으로 알려져 있으나[99], 여러 선행 연구결과는 이보다 많은 60-100분의 운동 또한 근력과 악력, 보행 속도, 근육량 증가에 효과적이고 운동 시간에 따른 부작용은 없는 것으로 보고되고 있다[34,37,75]. 따라서, 비만 노쇠 노인의 복합 운동 시간은 45분에서 최대 100분까지 점진적으로 증가시켜 운동의 효과를 높이고 운동 시간 중 유산소 운동 및 저항성 운동과 더불어 20-30분간의 평형성 및 유연성 운동을 함께 실시한다[94]. 한편, 선행 연구 결과는 노쇠 노인의 복합 운동 효과가 4주 이후부터 나타나는 것으로 확인되었고, 24주 복합 운동 종료 후에는 근력, 보행 속도, 평형성 등이 급격하게 감소하는 것으로 나타났다[86]. 비만 노쇠 노인에게 최소 4주 이상의 운동 기간이 권장되며, 이는 장기적으로 실시되어야 할 것이다. 또한, 비만 노쇠 노인의 개별적 특성(질병 종류, 노쇠 및 비만 정도, 건강 상태, 운동 기능 등)은 운동 효과에 매우 중요한 영향 변수로[100] 운동 프로그램 개발과 적용 시 반드시 함께 고려되어야 할 것이다.

결론

본 연구의 목적은 비만 노쇠의 진단 방법과 생리적 특성을 이해하고, 관련 연구 결과를 종합하여 효과적인 운동 중재 방법을 수립하기 위한 시사점을 제공하는 데 있다. 비만 노쇠 노인의 건강과 삶의 질 향상을 위해 적절하고 효과적인 운동 중재의 적용이 요구되는 바, 본 연구에서는 이를 위한 구체적인 운동 프로그램 구성 방안을 제시하였다. 비만 노쇠 노인은 운동에 대한 지속적인 관심과 흥미 유발이 중요하며, 이를 위해 운동 초기 최소 주당 2-3회의 운동 참여가 요구된다. 또한, 신체적 적응과 부상 방지를 위해 낮은 강도의 걷기와 맨몸 운동 등을 시작으로 역치 수준의 높은 강도로 점진적 부하가 이루어져야 하며, 근골격계 및 심혈관계 체력과 평형성, 유연성 기능을 향상시킬 수 있는 복합적인 운동 프로그램 구성이 요구된다. 또한, 비만 노쇠 노인의 개별적 특성을 우선적으로 고려하여 복합 운동 프로그램을 적용해야 할 것이다. 이처럼 비만 노쇠 노인에게 효과적인 운동 중재 방법을 수립하기 위해 다양한 요소들이 고려되어야 하며, 이 과정에서 비만 노쇠 노인들이 운동에 대한 자율성과 즐거움을 느낄 수 있는 새로운 방안이 강구되어야 할 것이다.

CONFLICT OF INTEREST

이 논문 작성에 있어서 어떠한 조직으로부터 재정을 포함한 일체의 지원을 받지 않았으며, 논문에 영향을 미칠 수 있는 어떠한 관계도 없음을 밝힌다.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceptualization: HS Lee, JH Kim; Funding acquisition: JH Kim; Project administration: JH Kim; Writing-original draft: HS Lee; Writing-review & editing: JH Kim.

ORCID

Hae Sung Lee <https://orcid.org/0000-0001-5902-2237>
Jong-Hee Kim <https://orcid.org/0000-0003-1574-3731>

REFERENCES

- Jin KL, Simpkins JW, Ji XM, Leis M, Stambler I. The critical need to promote research of aging and aging-related diseases to improve health and longevity of the elderly population. *Aging Dis.* 2015;6(1):1-5.
- Borras C, Monleon D, Lopez-Gruoso R, Gambini J, Orlando L, et al. RasGrf1 deficiency delays aging in mice. *Aging (Albany NY).* 2011; 3(3):262-76.
- Matheu A, Maraver A, Klatt P, Flores I, Garcia-Cao I, et al. Delayed ageing through damage protection by the Arf/p53 pathway. *Nature.* 2007;448(7151):375-9.
- Byrne C, Faure C, Keene DJ, Lamb SE. Ageing, muscle power and physical function: a systematic review and implications for pragmatic training interventions. *Sports Med.* 2016;46(9):1311-32.
- Khan M, Joseph B. Frailty in trauma patients: an emerging geriatric syndrome. *Curr Surg Rep.* 2017;5(11):30.
- Rodriguez-Manas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet.* 2015;385(9968):E7-E9.
- Li HF, Manwani B, Leng SX. Frailty, inflammation, and immunity. *Aging Dis.* 2011;2(6):466-73.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-M56.
- Landre B, Czernichow S, Goldberg M, Zins M, Ankri J, et al. Association between life-course obesity and frailty in older adults: findings in the GAZEL cohort. *Obesity.* 2020;28(2):388-96.
- Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba RD, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: The women's health and aging studies. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(6): 927-34.
- Poggiogalle E, Migliaccio S, Lenzi A, Donini LM. Treatment of body composition changes in obese and overweight older adults: insight into the phenotype of sarcopenic obesity. *Endocrine.* 2014; 47(3):699-716.
- Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, Kuller LH, Broudeau R, et al. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes-the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1507-12.
- Starr KNP, McDonald SR, Bales CW. Obesity and physical frailty in older adults: a scoping review of lifestyle intervention trials. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(4):240-50.
- Cadore EL, Izquierdo M. Muscle power training: a hallmark for muscle function retaining in frail clinical setting. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(3):190-2.
- Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *New Engl J Med.* 2017;376(20):1943-55.
- Buckinx F, Gouspillou G, Carvalho LP, Marcangeli V, Boutros GE, et al. Effect of high-intensity interval training combined with L-Citrulline supplementation on functional capacities and muscle function in dynapenic-obese older adults. *J Clin Med.* 2018;7(12):561.
- Hawley JA. Molecular responses to strength and endurance training: are they incompatible? *Appl Physiol Nutr Me.* 2009;34(3):355-61.
- Izquierdo M, Ibanez J, Hakkinen K, Kraemer WJ, Larrion JL, et al. Once weekly combined resistance and cardiovascular training in healthy older men. *Med Sci Sport Exer.* 2004;36(3):435-43.
- Hakkinen A, Pakarinen A, Hannonen P, Kautiainen H, Nyman K, et al. Effects of prolonged combined strength and endurance training on physical fitness, body composition and serum hormones in women with rheumatoid arthritis and in healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(4):505-12.
- Fern AK. Benefits of physical activity in older adults programming modifications to enhance the exercise experience. *Acsms Health Fit*

- J. 2009;13(5):12-6.
21. Villareal DT, Chode S, Parimi N, Sinacore DR, Hilton T, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *New Engl J Med.* 2011;364(13):1218-29.
 22. OECD. Health at a Glance 2017: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. 2017.
 23. Kim DM, Kim KH. The changes in obesity prevalence and dietary habits in Korean adults by residential area during the Last 10 Years—Based on the 4th (2007-2009) and the 7th (2016-2018) Korea national health and nutrition examination survey data. *Korean J Community Nutr.* 2021;26(1):37-47.
 24. Shi SM, McCarthy EP, Mitchell S, Kim DH. Changes in predictive performance of a frailty index with availability of clinical domains. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(8):1771-7.
 25. Martins BA, Visvanathan R, Barrie H, Huang CH, Matsushita E, et al. Frailty prevalence using frailty index, associated factors and level of agreement among frailty tools in a cohort of Japanese older adults. *Arch Gerontol Geriatr.* 2019;84.
 26. Kojima G, Iliffe S, Taniguchi Y, Shimada H, Rakugi H, et al. Prevalence of frailty in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol.* 2017;27(8):347-53.
 27. Moreno-Franco B, Pérez-Tasigchana RF, Lopez-García E, Laclaustra M, Gutierrez-Fisac JL, et al. Socioeconomic determinants of sarcopenic obesity and frail obesity in community-dwelling older adults: The Seniors-ENRICA Study. *Sci Rep.* 2018;8(1):10760.
 28. Bylow K, Hemmerich J, Mohile SG, Stadler WM, Sajid S, et al. Obese frailty, physical performance deficits, and falls in older men with biochemical recurrence of prostate cancer on androgen deprivation therapy: a case-control study. *Urology.* 2011;77(4):934-40.
 29. Chon D, Lee Y, Kim J, Lee KE. The association between frequency of social contact and frailty in older people: Korean frailty and aging cohort study (KFACS). *J Korean Med Sci.* 2018;33(51):e332.
 30. Won CW, Lee S, Kim J, Chon D, Kim S, et al. Korean frailty and aging cohort study (KFACS): cohort profile. *BMJ Open.* 2020;10(4):e035573.
 31. Colleluori G, Aguirre L, Phadnis U, Fowler K, Armamento-Villarea R, et al. Aerobic plus resistance exercise in obese older adults improves muscle protein synthesis and preserves myocellular quality despite weight loss. *Cell Metab.* 2019;30(2):261-73.
 32. Meng NH, Li CI, Liu CS, Lin CH, Chang CK, et al. Effects of concurrent aerobic and resistance exercise in frail and pre-frail older adults a randomized trial of supervised versus home-based programs. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(29):e21187.
 33. Hanlon P, Nicholl BI, Jani BD, Lee D, McQueenie R, et al. Frailty and pre-frailty in middle-aged and older adults and its association with multimorbidity and mortality: a prospective analysis of 493 737 UK Biobank participants. *Lancet Public Health.* 2018;3(7):E323-E32.
 34. Losa-Reyna J, Baltasar-Fernandez I, Alcazar J, Navarro-Cruz R, Garcia-Garcia FJ, et al. Effect of a short multicomponent exercise intervention focused on muscle power in frail and pre frail elderly: A pilot trial. *Exp Gerontol.* 2019;115:114-21.
 35. Villareal DT, Banks M, Sinacore DR, Siener C, Klein S. Effect of weight loss and exercise on frailty in obese older adults. *Arch Intern Med.* 2006;166(8):860-6.
 36. Jensen GL, Hsiao PY. Obesity in older adults: relationship to functional limitation. *Curr Opin Clin Nutr.* 2010;13(1):46-51.
 37. Baek KW, Lee MC, Jeon TB, Yoo JI, Park JS, et al. Effects of exercise on physical fitness and strength according to the frailty level of female elderly with hypertension. *Exerc Sci.* 2020;29(4):368-76.
 38. Wilson D, Jackson T, Sapey E, Lord JM. Frailty and sarcopenia: The potential role of an aged immune system. *Ageing Res Rev.* 2017;36:1-10.
 39. Hirani V, Naganathan V, Blyth F, Le Couteur DG, Seibel MJ, et al. Longitudinal associations between body composition, sarcopenic obesity and outcomes of frailty, disability, institutionalisation and mortality in community-dwelling older men: The Concord Health and Ageing in Men Project. *Age Ageing.* 2017;46(3):413-20.
 40. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636-46.
 41. Markofski MM, Dickinson JM, Drummond MJ, Fry CS, Fujita S, et al. Effect of age on basal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling in a large cohort of young and older men and women. *Exp Gerontol.* 2015;65:1-7.
 42. Feng Z, Zhang H, Levine AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(23):8204-9.
 43. Mankhong S, Kim S, Moon S, Kwak HB, Park DH, et al. Experimental models of sarcopenia: bridging molecular mechanism and therapeutic strategy. *Cells.* 2020;9(6):1385.
 44. Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, et al. Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the fork-

- head transcription factor FKHRL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol*. 2001; 21(3):952-65.
45. Sandri M, Sandri C, Gilbert A, Skurk C, Calabria E, et al. Foxo transcription factors induce the atrophy-related ubiquitin ligase atrogin-1 and cause skeletal muscle atrophy. *Cell*. 2004;117(3):399-412.
46. Yang YJ, Kim DJ. An overview of the molecular mechanisms contributing to musculoskeletal disorders in chronic liver disease: osteoporosis, sarcopenia, and osteoporotic sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2604.
47. Crepaldi G, Maggi S. Sarcopenia and osteoporosis: a hazardous duet. *J Endocrinol Invest*. 2005;28(10 Suppl):66-8.
48. Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Kaji H, et al. Active vitamin d possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone. *Biochem Bioph Res Co*. 2014;450(1):482-7.
49. Karasik D, Kiel DP. Genetics of the musculoskeletal system: a pleiotropic approach. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):788-802.
50. Urano T, Inoue S. Recent genetic discoveries in osteoporosis, sarcopenia and obesity. *Endocr J*. 2015;62(6):475-84.
51. Hamrick MW. The skeletal muscle secretome: an emerging player in muscle-bone crosstalk. *Bonekey Rep*. 2012;11(1):60.
52. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, et al. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2016;31:1-8.
53. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, Panda A, Lord JM. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol*. 2010;22(4):507-13.
54. Salvioi S, Monti D, Lanzarini C, Conte M, Pirazzini C, et al. Immune system, cell senescence, aging and longevity-inflamm-aging reappraised. *Curr Pharm Des*. 2013;19(9):1675-9.
55. Lohman MC, Resciniti NV, Wirth MD, Shivappa N, Hébert JR. Obesity, dietary inflammation, and frailty among older adults: evidence from the national health and nutrition examination survey. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2019;38(1):18-32.
56. Vendrell J, Broch M, Vilarrasa N, Molina A, Gomez JM, et al. Resistin, adiponectin, ghrelin, leptin, and proinflammatory cytokines: Relationships in obesity. *Obes Res*. 2004;12(6):962-71.
57. Procaccini C, Jirillo E, Matarese G. Leptin as an immunomodulator. *Mol Aspects Med*. 2012;33(1):35-45.
58. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
59. Nave H, Mueller G, Siegmund B, Jacobs R, Stroh T, et al. Resistance of janus kinase-2 dependent leptin signaling in natural killer (NK) cells: a novel mechanism of NK cell dysfunction in diet-induced obesity. *Endocrinology*. 2008;149(7):3370-8.
60. Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci*. 2008;114(3-4):275-88.
61. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Bioph Res Co*. 1999;257(1):79-83.
62. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of oestrogen receptors. *Acta Physiol*. 2011;203(1):259-69.
63. Midzak AS, Chen HL, Papadopoulos V, Zirkin BR. Leydig cell aging and the mechanisms of reduced testosterone synthesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;299(1):23-31.
64. Siiteri PK. Adipose-Tissue as a Source of Hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987;45(1):277-82.
65. Baglietto L, English DR, Hopper JL, MacInnis RJ, Morris HA, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Tr*. 2009;115(1):171-9.
66. Travison TG, Nguyen AH, Naganathan V, Stanaway FF, Blyth FM, et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the concord health and ageing in men project. *J Clin Endocr Metab*. 2011;96(8):2464-74.
67. Carcaillon L, Blanco C, Alonso-Bouzon C, Alfaro-Acha A, Garcia-Garcia FJ, et al. Sex Differences in the association between serum levels of testosterone and frailty in an elderly population: the toledo study for healthy aging. *Plos One*. 2012;7(3):e32401.
68. Kadi F. Cellular and molecular mechanisms responsible for the action of testosterone on human skeletal muscle. A basis for illegal performance enhancement. *Brit J Pharmacol*. 2008;154(3):522-8.
69. Veldhuis JD, Liem AY, South S, Weltman A, Weltman J, et al. Differential impact of age, sex steroid-hormones, and obesity on basal versus pulsatile growth-hormone secretion in men as assessed in an ultrasensitive chemiluminescence assay. *J Clin Endocr Metab*. 1995; 80(11):3209-22.
70. Vlahopoulos S, Zimmer WE, Jenster G, Belaguli NS, Balk SP, et al. Recruitment of the androgen receptor via serum response factor fa-

- cilitates expression of a myogenic gene. *J Biol Chem.* 2005;280(9):7786-92.
71. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *New Engl J Med.* 1994;331(16):1056-61.
72. Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, et al. Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *Int J Obesity.* 2003;27(9):1020-7.
73. Gordon EH, Hubbard RE. Physiological basis for sex differences in frailty. *Curr Opin Physiol.* 2018;6:10-5.
74. Smith GI, Villareal DT, Sinacore DR, Shah K, Mittendorfer B. Muscle protein synthesis response to exercise training in obese, older men and women. *Med Sci Sports Exerc.* 2012;44(7):1259-66.
75. Armamento-Villareal R, Aguirre L, Napoli N, Shah K, Hilton T, et al. Changes in thigh muscle volume predict bone mineral density response to lifestyle therapy in frail, obese older adults. *Osteoporosis Int.* 2014;25(2):551-8.
76. Beavers DP, Beavers KM, Loeser RF, Walton NR, Lyles MF, et al. The independent and combined effects of intensive weight loss and exercise training on bone mineral density in overweight and obese older adults with osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage.* 2014;22(6):726-33.
77. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, et al. A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the frailty interventions trial in elderly subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):291-9.
78. Elmahgoub SS, Calders P, Lambers S, Stegen SM, Van Laethem C, et al. The effect of combined exercise training in adolescents who are overweight or obese with intellectual disability: the role of training frequency. *J Strength Cond Res.* 2011;25(8):2274-82.
79. Thompson PD, Arena R, Riebe D, Pescatello LS, American College of Sports M. ACSM's new preparticipation health screening recommendations from ACSM's guidelines for exercise testing and prescription, ninth edition. *Curr Sports Med Rep.* 2013;12(4):215-7.
80. Jadcak AD, Makwana N, Luscombe-Marsh N, Visvanathan R, Schultz TJ. Effectiveness of exercise interventions on physical function in community-dwelling frail older people: an umbrella review of systematic reviews. *JBIC Database System Rev Implement Rep.* 2018;16(3):752-75.
81. Villareal DT, Smith GI, Sinacore DR, Shah K, Mittendorfer B. Regular multicomponent exercise increases physical fitness and muscle protein anabolism in frail, Obese, Older Adults. *Obesity.* 2011;19(2):312-8.
82. Binder EF, Schechtman KB, Ehsani AA, Steger-May K, Brown M, et al. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):1921-8.
83. Cunha RM, Costa AM, Silva CNF, Povoas TIR, Pescatello LS, et al. Postexercise hypotension after aquatic exercise in older women with hypertension: a randomized crossover clinical trial. *Am J Hypertens.* 2018;31(2):247-52.
84. American College of Sports M, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, et al. American college of sports medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(7):1510-30.
85. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, et al. American college of sports medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(7):1334-59.
86. Cadore EL, Moneo ABB, Mensat MM, Munoz AR, Casas-Herrero A, et al. Positive effects of resistance training in frail elderly patients with dementia after long-term physical restraint. *Age.* 2014;36(2):801-11.
87. Cadore EL, Casas-Herrero A, Zamboni-Ferraresi F, Idoate F, Millor N, et al. Multicomponent exercises including muscle power training enhance muscle mass, power output, and functional outcomes in institutionalized frail nonagenarians. *Age (Dordr).* 2014;36(2):773-85.
88. Cadore EL, Rodriguez-Manas L, Sinclair A, Izquierdo M. Effects of different exercise interventions on risk of falls, gait ability, and balance in physically frail older adults: a systematic review. *Rejuvenation Res.* 2013;16(2):105-14.
89. Buchner DM, Wagner EH. Preventing frail health. *Clin Geriatr Med.* 1992;8(1):1-17.
90. Serra-Rexach JA, Bustamante-Ara N, Hierro Villaran M, Gonzalez Gil P, Sanz Ibanez MJ, et al. Short-term, light- to moderate-intensity exercise training improves leg muscle strength in the oldest old: a randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(4):594-602.
91. Brown M, Sinacore DR, Ehsani AA, Binder EF, Holloszy JO, et al. Low-intensity exercise as a modifier of physical frailty in older adults. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81(7):960-5.

92. Jones GR, Jakobi JM, Taylor AW, Petrella RJ, Vandervoort AA. Community exercise program for older adults recovering from hip fracture: a pilot study. *J Aging Phys Act.* 2006;14(4):439-55.
93. Liu CJ, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD002759.
94. Lord SR, Castell S, Corcoran J, Dayhew J, Matters B, et al. The effect of group exercise on physical functioning and falls in frail older people living in retirement villages: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(12):1685-92.
95. Mohler MJ, Wendel CS, Taylor-Piliae RE, Toosizadeh N, Najafi B. Motor performance and physical activity as predictors of prospective falls in community-dwelling older adults by frailty level: application of wearable technology. *Gerontology.* 2016;62(6):654-64.
96. Lee PG, Jackson EA, Richardson CR. Exercise prescriptions in older adults. *Am Fam Physician.* 2017;95(7):425-32.
97. Stathokostas L, Little RM, Vandervoort AA, Paterson DH. Flexibility training and functional ability in older adults: a systematic review. *J Aging Res.* 2012;2012:306818.
98. Watt JR, Jackson K, Franz JR, Dicharry J, Evans J, et al. Effect of a supervised hip flexor stretching program on gait in frail elderly patients. *PM R.* 2011;3(4):330-5.
99. Tremblay MS, Warburton DER, Janssen I, Paterson DH, Latimer AE, et al. New canadian physical activity guidelines. *Appl Physiol Nutr Me.* 2011;36(1):36-46.
100. Bray NW, Smart RR, Jakobi JM, Jones GR. Exercise prescription to reverse frailty. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2016;41(10):1112-6.