

Revision of Literature

# Un Seguimiento de 30 años del Estudio de Dallas sobre el Reposo en Cama y el Entrenamiento. I. Efectos de la Edad sobre la Respuesta Cardiovascular al Ejercicio

Benjamin D Levine<sup>1,2</sup>, Darren K McGuire<sup>1</sup>, John W Williamson<sup>1</sup>, Peter G Snell<sup>1</sup>, C. Gunnar Blomqvist<sup>1</sup>, Bengt Saltin<sup>3</sup> y Jere H Mitchell<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pauline and Adolph Weinberger Laboratory for Cardiopulmonary Research, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas.

<sup>3</sup>Copenhagen Muscle Research Center, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.

## RESUMEN

*Antecedentes.* La capacidad cardiovascular declina con la edad, como se evidencia por la disminución en el máximo consumo de oxígeno ( $VO_2$  máx.), pero poco se conoce de los mecanismos específicos que producen esta disminución. El objetivo de nuestro estudio fue valorar el efecto de un intervalo de 30 años sobre la composición corporal y la respuesta cardiovascular al ejercicio agudo en 5 sujetos saludables evaluados originalmente en 1966. *Métodos y Resultados.* Los parámetros antropométricos y la respuesta cardiovascular al ejercicio agudo máximo fueron valoradas con técnicas no invasivas. En promedio, el peso corporal se incrementó en un 25% (77 versus 100 kg) y el porcentaje de grasa corporal se incrementó en un 100% (14% versus 28%), con poco cambio en la masa libre de grasa (66 versus 72 kg). En promedio el  $VO_2$  máx. disminuyó un 11% (3.30 versus 2.9 l/min). De la misma manera, el  $VO_2$  máx. disminuyó cuando se expresó en relación a la masa corporal (43 versus 31 ml/kg/min) o en relación a la masa libre de grasa (50 versus 43 ml/kg masa libre de grasa/min). La frecuencia cardíaca máxima disminuyó en un 6% (193 vs 181 latidos/min) y el volumen latido máximo se incrementó en 16% (104 vs 121 ml), mientras que no se observaron diferencias en el máximo gasto cardíaco (20.0 versus 21.4 L/min). La diferencia a-v de oxígeno máxima disminuyó en un 15% (16.2 versus 13.8 vol%) y explicó toda disminución en la capacidad cardiovascular. *Conclusiones.* La capacidad cardiovascular disminuyó a lo largo del intervalo de 30 años del estudio en estos 5 hombres de edad mediana principalmente debido a un deterioro en la eficiencia de la máxima extracción periférica de oxígeno. El gasto cardíaco máximo fue mantenido con una disminución en la frecuencia cardíaca máxima compensada por un incremento en el volumen latido máximo. Lo más notable de este estudio fue que 3 semanas de reposo en cama en estos mismos hombres a los 20 años de edad (1966) tuvieron un impacto más profundo sobre la capacidad de trabajo que 3 décadas de envejecimiento.

**Palabras Clave:** envejecimiento, oxígeno, ejercicio, composición corporal

# INTRODUCCION

---

En 1966, 5 hombres saludables de 20 años fueron estudiados extensivamente al inicio, luego de 3 semanas de reposo en cama, y luego de 8 semanas de entrenamiento dinámico intensivo. Los resultados de esta investigación fueron publicados en 1968 como un suplemento de *Circulation* en el ahora ampliamente citado Estudio de Dallas sobre el Reposo en Cama y el Entrenamiento (1). Aprovechando la naturaleza extensiva de las anteriores evaluaciones, el presente estudio fue diseñado para investigar los cambios en la capacidad cardiovascular asociados a la edad, evaluados por medio de la determinación del consumo máximo de oxígeno ( $\text{VO}_2$  máx.) (2, 4) y para proveer de una idea sobre los mecanismos específicos que contribuyen a estos cambios. La capacidad cardiovascular disminuye con la edad y ha sido consistentemente documentada como una disminución en el  $\text{VO}_2$  máx. Este deterioro en la potencia aeróbica ha sido sugerido por numerosas evaluaciones transversales (5, 13), demostrado por varios estudios longitudinales (6, 7, 14-23), y recientemente sujeto a un metaanálisis (24). A pesar de la extensa literatura, todavía existen un número de deficiencias en los datos acumulados. Las más notables entre estas incluyen las limitaciones inherentes de los estudios transversales que proveen la mayoría de los datos y del pequeño número de evaluaciones longitudinales a lo largo de intervalos extensos.

En el presente estudio, se ha llevado a cabo un seguimiento de 30 años en 5 sujetos previamente estudiados en 1966. El diseño del estudio incluyó la evaluación de la salud, la cuantificación de la actividad, mediciones antropométricas, y la respuesta cardiovascular al ejercicio máximo.

## MÉTODOS

---

Los sujetos fueron 5 hombres saludables de 50 a 51 años de edad quienes originalmente fueron estudiados en 1966 por tres de los actuales investigadores (B. Saltin, C.G. Blomqvist, J.M. Mitchell). Todos los sujetos fueron monitoreados por medio de la historia médica, examinación física, evaluaciones de laboratorio de rutina, y electrocardiograma de reposo, los sujetos informaron de su consentimiento al protocolo del estudio aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Centro Médico Southwestern de la University of Texas.

### Evaluación de Prevención

A cada sujeto se le realizó una evaluación de prevención en cinta con análisis de intercambio de gases para excluir cualquier tipo de enfermedad coronaria utilizando una modificación del protocolo de Astrand-Rhyming (25). El test máximo progresivo se realizó en cinta a una velocidad constante determinada individualmente para producir una frecuencia cardíaca de ~70 % del máximo estimado a partir de la edad, y aumentando cada dos minutos la inclinación de la cinta en un 2%, hasta el agotamiento. El flujo ventilatorio fue evaluado utilizando un neumotacómetro en línea (MedGraphics), y el intercambio de gases fue evaluado utilizando un sistema de análisis metabólico (MedGraphics CPX/D).

### Evaluación del Ejercicio

La evaluación del ejercicio máximo en cinta se realizó dentro de las dos semanas de la realización de la evaluación de prevención, siendo utilizados los resultados de la evaluación de prevención para determinar la velocidad de la cinta para cada sujeto. La frecuencia cardíaca se monitoreó continuamente por medio de un electrocardiógrafo, y la presión sanguínea se monitoreó cada 2 a 3 minutos por medio del registro de la presión de la arteria braquial (Suntech Biosystems). El intercambio de gases se realizó por medio de la técnica de bolsas de Douglas (26), determinando las  $[\text{CO}_2]$ ,  $[\text{N}_2]$  y  $[\text{O}_2]$  por medio de espectrometría de masas (Marquette MGA 1100); el volumen ventilatorio se midió a partir del contenido de una bolsa recolectado en  $\geq 45$  segundos con un medidor de gas seco (Rayfield). La evaluación del intercambio de gases respiración por respiración por medio de la espectrometría de gases sirvió como apoyo de las recolecciones en bolsas de Douglas, y el flujo ventilatorio fue determinado por una turbina sensible en un Módulo de Medición Ventilatoria (Interface Associates Inc.). El gasto cardíaco (CO) se determinó con la técnica de una respiración de un gas inerte estándar, siendo acetileno el gas soluble y helio el gas insoluble (27, 28). Esta técnica ha sido previamente validada en reposo y ejercicio en sujetos con y sin enfermedad cardiopulmonar (27-30). Nuestro laboratorio ha comparado este método con las técnicas invasivas estándar, incluyendo termodilución y el método directo de Fick, en un rango de  $\text{CO}_2$  de 2.8 a 27.0 L/min, y hallamos un excelente correlación ( $r=0.95$ ) (29). Esta técnica fue también utilizada en estos mismos sujetos en las evaluaciones de 1966, junto con el método de dilución de tinta, con un alto grado de correlación durante el ejercicio máximo ( $r=0.92$ ) (1). La mezcla adecuada de gas en la respiración en los pulmones fue confirmada por medio de un nivel constante de helio en todos los casos. El lactato arterial se determinó a través muestras obtenidas por punción en la yema del dedo al final del ejercicio (YellowSpring International 2300 Stat Plus). El consumo de oxígeno y el gasto

cardiaco se determinaron tanto en reposo como durante el máximo esfuerzo. En reposo, las bolsas de Douglas se recolectaron durante 3 minutos, y el gasto cardiaco se midió en triplicado y se promedió. Durante la evaluación máxima en cinta, las bolsas de Douglas fueron recolectadas durante 45 segundos consecutivos en el segundo minuto de cada una de las tres etapas finales (como se estimó a partir de los datos de la evaluación de prevención) cuando los sujetos se acercaban al máximo esfuerzo. El gasto cardiaco fue determinado durante los 10 segundos finales del ejercicio máximo, seguido, dentro de los 2 minutos, de la recolección de muestras para la determinación del lactato. El ejercicio máximo fue definido como la incapacidad para continuar con el ejercicio a pesar de ser estimulados vigorosamente para continuar, y confirmado por una tasa de intercambio respiratorio  $\geq 1.1$ ,  $VE/VO_2 > 35$ , lactato arterial  $> 6.0$  mmol/L, una frecuencia cardiaca  $\geq 100\%$  del máximo estimado y una frecuencia respiratoria  $\geq 30$ .

La presión arterial media obtenida durante cada determinación de la producción cardiaca fue dividida por el gasto cardiaco respectivo para estimar la resistencia periférica total (31). El gasto cardiaco fue dividido por la frecuencia cardiaca para calcular el volumen latido. El consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) fue dividido por el gasto cardiaco para calcular la diferencia a-v de oxígeno ( $AVDO_2$ ) de acuerdo a la ecuación de Fick (32).

### **Composición Corporal**

La composición corporal se determinó mediante la utilización del pesaje subacuático, corrigiendo el volumen residual por medio de la respiración de una mezcla inerte de helio (34). Las mediciones se realizaron en triplicado y se promediaron, calculando solamente la densidad corporal con la fórmula de Goldman y Buskirk (35), y el porcentaje de grasa corporal de acuerdo a la ecuación de Siri (36).

### **Determinación Radiográfica del Volumen Cardiaco**

El volumen diastólico final fue estimado por medio de las mismas técnicas que se utilizaron en el estudio de 1966, utilizando una modificación de la técnica de Larsson y Kjellberg (37). Se tomaron rayos x anteriores y posteriores del pecho con una distancia para la fuente de imagen de 72 pulgadas, con los sujetos en posición prona. Las radiografías se tomaron al final de la espiración y se adjuntaron al ECG para la determinación del volumen cardiaco. Los contornos cardiacos fueron trazados en una lámina plana, definiendo el eje largo del elipsoide como la línea que conecta los márgenes supra mediales e infero lateral y definiendo el radio como el bisector perpendicular de esta línea. Los cálculos del volumen fueron realizados con la ecuación para la elipse prolongada. Para la comparación, se determinó el volumen cardiaco total al final de la diástole mediante imágenes de resonancia magnética en 4 de los 5 sujetos a través de técnicas estándar en nuestra institución (38). Uno de los sujetos no toleró estar encerrado en el imán.

### **Cuantificación de la Actividad Física**

La actividad física se estimó con la utilización de un instrumento de entrevistas que registra la actividad física de 7 días (PAR) (38). Esta técnica usa un cálculo de la intensidad ponderada para estimar el gasto energético diario e incluye el tiempo que se pasa durmiendo.

### **Análisis Estadísticos**

Se realizaron análisis estadísticos no paramétricos para datos apareados para los datos iniciales de 1966 y los datos de 1996, además se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson para las variables dependientes seleccionadas (SAS System para Windows, SAS Institute). Nosotros reconocemos las limitaciones de los análisis estadísticos que resultan de una muestra pequeña, y con focalización sobre datos individuales y tendencias grupales.

## **RESULTADOS**

---

Las evaluaciones clínicas iniciales no revelaron ninguna condición médica prohibitiva. Ninguno de los sujetos tomaba medicamentos regularmente, y eran no fumadores. Todos los sujetos completaron el protocolo del estudio sin complicaciones.

### **Resultados Grupales Promedio**

Las características de los sujetos al inicio son presentadas en la Tabla 1 y los datos sanguíneos en la Tabla 2, incluyendo los valores comparativos de 1966. En comparación con los datos de 1966 hubo un incremento del 30% en el peso corporal total (77 versus 100 kg). El incremento en el peso se debió principalmente a un gran incremento, estadísticamente significativo en la grasa corporal (13.9% versus 28.0%;  $p=0.012$ ). La masa libre de grasa se mantuvo mayormente sin

cambios a lo largo del intervalo del estudio (65.7 versus 71.0 kg). El volumen cardiaco al final de la diástole en reposo se incremento en un 31% (860 versus 1127 mL); hubo una buena correlación entre los valores obtenidos radiográficamente y aquellos obtenidos por medio de resonancia magnética ( $r=0.83$ )

	1966		1996
	Inicio	Después del reposo en cama	Inicio
Talla (cm)	184	184	185
Peso (kg)	77 (15)	76 (14)	100 (37)
Grasa Corporal (%)	13.9 (4.1)	15.7 (4.5)	28.0 (3.0)*
Presión Sanguínea Sistólica (mm·Hg)	131 (23)	134 (10)	140 (4)
Presión Sanguínea Diastólica (mm Hg)	75 (14)	74 (10)	88 (7)
Presión Arterial media (mm Hg)	94 (17)	94 (9)	104 (8)
Frecuencia Cardiaca (lat/min)	76 (27)	83 (15)	90 (17)
VO <sub>2</sub> (L/min)	0.3 (0.04)	0.3 (0.09)	0.4 (0.13)
VO <sub>2</sub> (ml/kg/min)	4.3 (0.69)	4.4 (0.98)	3.7 (0.23)
VO <sub>2</sub> (ml/ kg masa libre de grasa/ min)	5.0 (0.77)	5.3 (1.3)	5.1 (0.2)
Gasto Cardiaco (l/min)	5.7 (1.3)	4.9 (0.7)	5.9 (1.1)
Volumen Latido (ml/min)	79 (23)	60 (13)	68 (18)
AVDO <sub>2</sub> (ml O <sub>2</sub> /100 ml sangre)	5.8 (1.2)	7.0 (2.3)	6.1 (1.2)
Volumen Cardiaco por rayos X (ml)	860 (181)	770 (130)	1227 (130)

**Tabla 1.** Características de los sujetos en la condición inicial. Los valores son promedios (DS). \*  $p<0.05$  para los datos de 1966 vs. los datos de 1996.

	1966		1996
	Inicio	Después del Reposo en Cama	
Colesterol (mg/dl)	166	178	209
Triacilglicéridos (mg/dl)	83	65	158
Hematócrito (%)	44	45	47
Hemoglobina (g/dl)	15.5	14.8	16.2

**Tabla 2.** Valores de laboratorio de la condición inicial en ayunas.

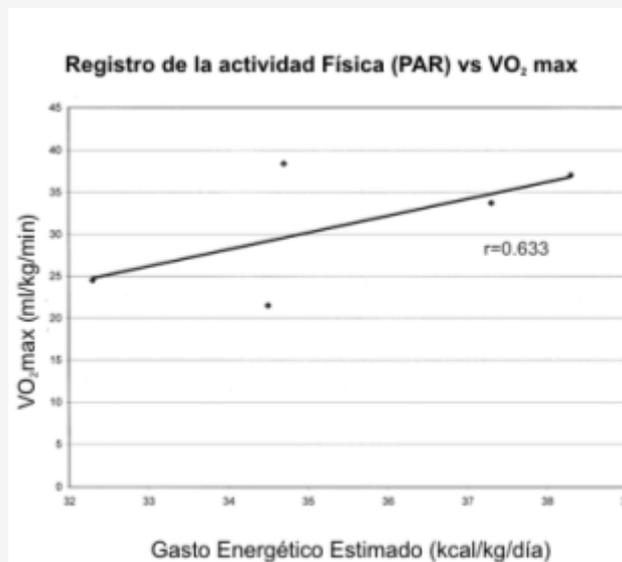
Todos los sujetos alcanzaron el máximo esfuerzo cardiopulmonar en la evaluación del ejercicio como fue definido por el protocolo (Tabla 3). Los resultados grupales promedios de la evaluación del ejercicio están presentados en la Tabla 4. Se observó una correlación moderada entre el gasto energético estimado por medio del PAR y el consumo máximo de oxígeno relativo al peso corporal ( $r=0.63$ ; Figura 1).

	Sujeto A	Sujeto B	Sujeto C	Sujeto D	Sujeto E
Indice de intercambio respiratorio, R	1.21	1.17	1.18	1.14	1.10
VE/VO <sub>2</sub>	45.0	34.9	46.7	36.5	41.2
Lactato arterializado (mmol/l)	10.6	7.0	10.0	8.6	8.2
% estimado de la FC máx.	115	99	112	111	94
Frecuencia Respiratoria Máxima	34	42	34	31	56

**Tabla 3.** Confirmación de haber alcanzado el esfuerzo máximo en la evaluación del ejercicio.

	1966		1996
	Inicio	Después del reposo en cama	
VO <sub>2max</sub> (l/min)	3.3 (1.1)	2.4 (1.0)	2.9 (0.7)
VO <sub>2max</sub> (ml/kg masa libre de grasa/min)	49.7 (10.9)	37.4 (11.4)	42.9 (9.5)
VO <sub>2max</sub> (ml/kg/min)	43.0 (10.9)	31.8 (11.1)	31.0 (7.6)
Gasto Cardíaco (l/min)	20.0 (4.1)	14.8 (4.8)	21.4 (5.1)
FC (lat/min)	193 (8)	197 (7)	181 (6)
Volumen Latido (ml)	104 (22)	75 (22)	121 (39)
Diferencia a-v O <sub>2</sub> max (ml O <sub>2</sub> / 100 ml de sangre)	16.2 (2.3)	16.4 (3.2)	13.8 (2.2)
Presión Sanguínea Sistólica (mm Hg)	204 (49)	153 (42)	206 (23)
Presión Sanguínea Diastólica (mm Hg)	81 (9)	63 (16)	96 (22)
Presión Arterial media (mm Hg)	122 (21)	93 (24)	133 (15)
Resistencia Periférica Total (Dinas · seg <sup>-1</sup> · cm <sup>-5</sup> )	484 (72)	525 (148)	519 (138)

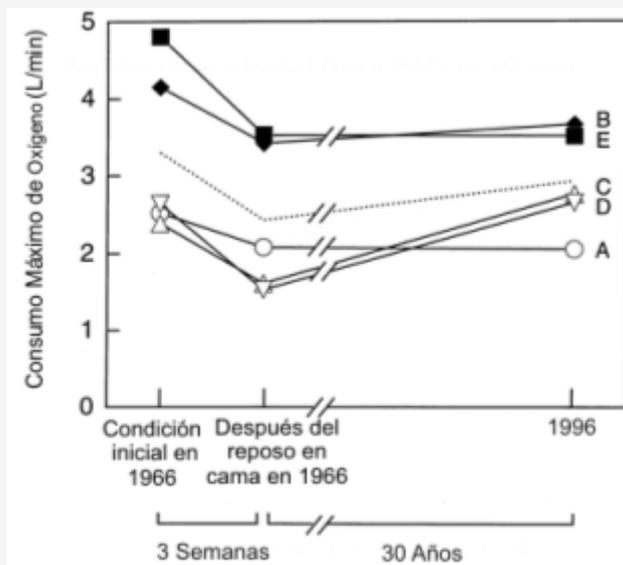
**Tabla 4.** Resultados de la evaluación máxima en cinta: Promedios Grupales. Los valores son presentados como medias (DS).



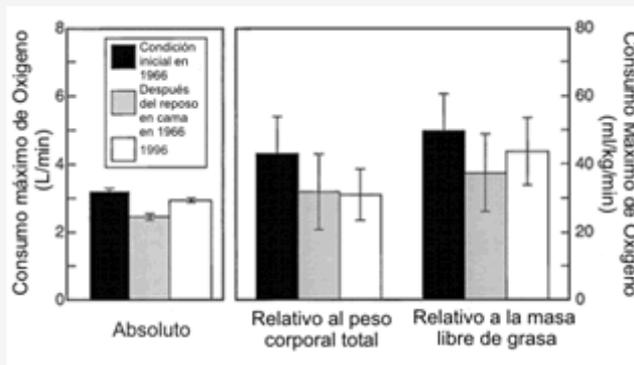
**Figura 1.** Correlación entre el gasto energético estimado en base a los resultados del PAR y el consumo máximo de oxígeno medido.

Comparado con los datos iniciales de 1966, se hallaron ciertas tendencias interesantes a pesar de la falta de significancia estadística. El VO<sub>2</sub> máx. absoluto disminuyó en un 11% (3.3 versus 2.9 L/min; Figura 2). De la misma manera, se observaron disminuciones en el consumo máximo de oxígeno relativo al peso corporal total (43 versus 31 ml/kg/min), y relativo a la masa libre de grasa (49.7 versus 42.9 ml/kg de masa libre de grasa/min; Figura 3). El 6% de disminución en la frecuencia cardíaca máxima (FC máx.; 193 versus 181 latidos/min) fue equilibrado por un incremento del 16% en el volumen sistólico máximo (Svmax; 104 versus 121 ml). Notablemente, no hubo una disminución en el gasto cardíaco

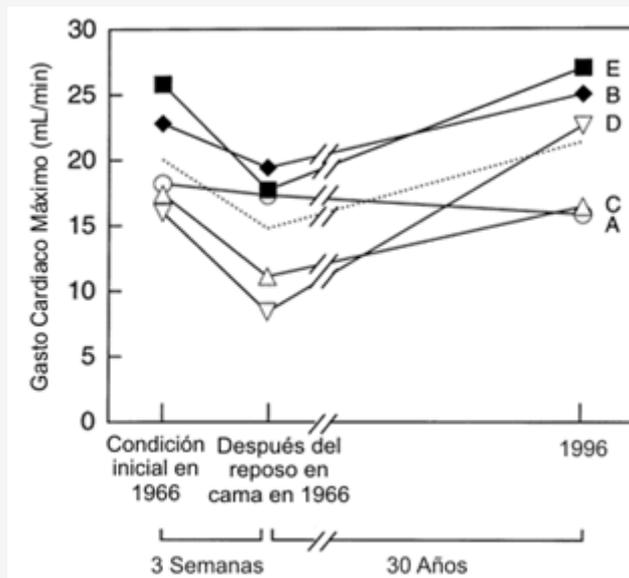
máximo a lo largo del intervalo de 30 años (20.0 vs 21.4 L/min, Figuras 4 a 6). La diferencia a-v de O<sub>2</sub> máxima disminuyó en un 17% (16.2 versus 13.8 vol%; Figura 7).



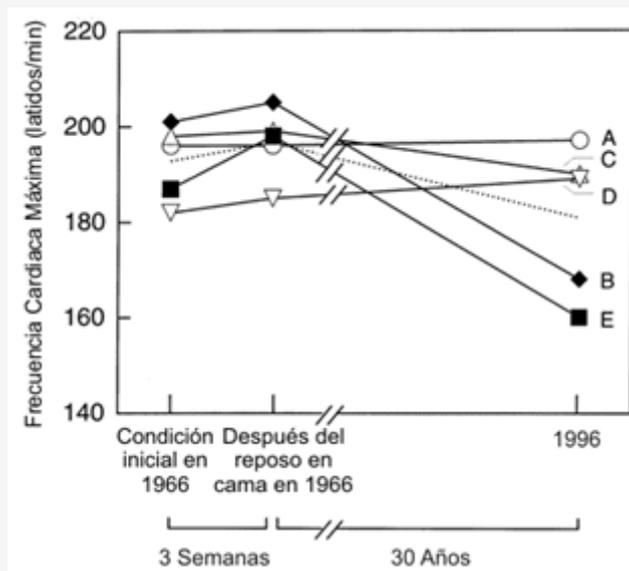
**Figura 2.** Consumo máximo de oxígeno antes y después del reposo en cama en 1966, y los valores actuales.



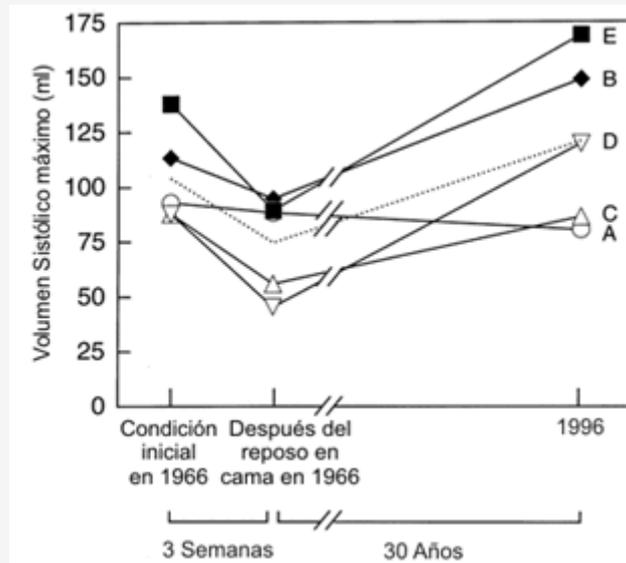
**Figura 3.** VO<sub>2</sub> máx. durante el intervalo del estudio reportado tanto en valores absolutos como relativos al peso corporal total y a la masa libre de grasa.



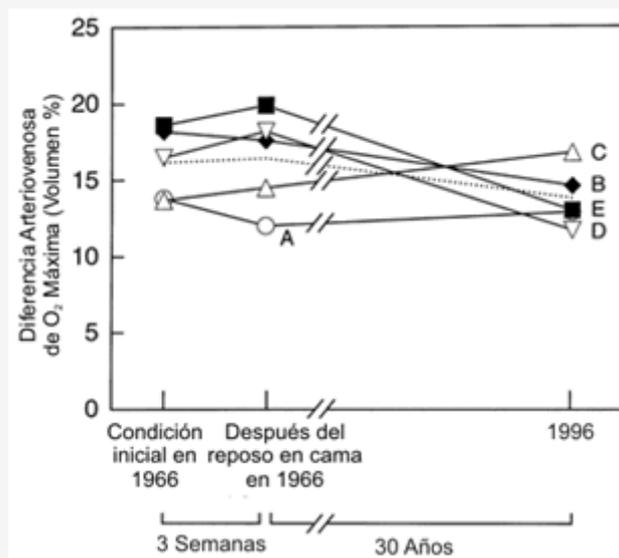
**Figura 4.** Gasto cardiaco máximo antes y después del reposo en cama en 1966, y los valores actuales.



**Figura 5.** Frecuencia cardiaca máxima antes y después del reposo en cama en 1966, y los valores actuales.



**Figura 6.** Volumen sistólico máximo antes y después del reposo en cama en 1966, y los valores actuales.



**Figura 7.** Diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> máxima (vol%) antes y después del reposo en cama en 1966, y los valores actuales.

### Observaciones Individuales

Los datos individuales de los sujetos están publicados en Circulation online en las Tablas A a la E, incluyendo los datos de las evaluaciones iniciales y posteriores al reposo en cama de 1966 para las comparación con los datos actuales.

Antes del estudio de 1966 el sujeto A era sedentario, mantuvo un moderado nivel de ejercicio por 4 años después de la evaluación inicial, pero no realizó ejercicio regular por > 20 años. Su gasto energético diario promedio estimado fue de 32.3 kcal/kg/día. A lo largo del período de 30 años el peso (75 versus 84 kg) y el porcentaje de grasa corporal (16 versus 28%) se incrementaron; el VO<sub>2</sub> máx. disminuyó en un 16% (2.5 versus 2.1 L/min; Figura 2); la frecuencia cardíaca máxima se mantuvo sin cambios (196 versus 197 latidos/min) (Figura 5); y se observaron disminuciones en el volumen sistólico máximo (93 versus 80 mL; Figura 6), el gasto cardíaco máximo (18.2 versus 15.8 L/min; Figura 4), y en la diferencia arteriovenosa de O<sub>2</sub> máxima (13.8 versus 12.9 vol%; Figura 7).

El sujeto B corría 124 km semanales antes del estudio del estudio de 1966 y continuó con un programa de entrenamiento

regular a lo largo del período de 30 años. La distancia cubierta disminuyó a un promedio de 19,2 a 24 km semanales en los 2 años previos al presente estudio. Su promedio de gasto energético diario estimado fue de 34.7 kcal/kg/día. A lo largo del período de 30 años, el peso (70 vs 95 kg) y el porcentaje de grasa corporal (10% versus 27%) se incrementaron dramáticamente; el  $\text{VO}_2$  máx. disminuyó en un 12% (4.2 vs 3.7 L/min; Figura 2), y la FC máx. disminuyó (201 versus 168 latidos/min; Figura 5), con incrementos en el volumen sistólico máximo (113 vs 149 ml; Figura 6) y en el gasto cardiaco máximo (22.8 versus 25.0 L/min; Figura 4); y una disminución en la diferencia arteriovenosa de  $\text{O}_2$  máxima (18.2 versus 14.6 vol%; Figura 7).

El sujeto C participaba en disciplinas atléticas en el colegio secundario, pero solo era activo en bowling y golf antes del estudio de 1966. Durante el período de 30 años, ha trotado intermitentemente y ha pedaleado en una bicicleta fija, y realizó trabajos vigorosos de jardinería 1 a 2 horas semanales a lo largo de los 30 años. Este sujeto estuvo regularmente activo ~6 meses antes del presente estudio, promediando un equivalente a 32 km semanales en la bicicleta fija. Su promedio de gasto energético estimado diario fue de 37.3 kcal/kg/día. A lo largo de los 30 años, el peso (73 vs 83) y el porcentaje de grasa corporal se incrementó (19% vs 29%); el  $\text{VO}_2$  máx. se incrementó en un 16% (2.4 vs 2.8 L/min; Figura 2); la FC máx. disminuyó (198 vs 190 latidos/min; Figura 5); el volumen sistólico máximo se mantuvo sin cambios (88 vs 86 ml; Figura 6); el gasto cardiaco máximo disminuyó (17.4 versus 16.4 L/min; Figura 4); y la diferencia arteriovenosa de  $\text{O}_2$  máxima se incrementó un 23% (13.7 versus 16.8 vol%; Figura 7).

El sujeto D participaba solo ocasionalmente en deportes recreativos antes del estudio de 1966. Desde esos años, jugó fútbol en una liga semiprofesional 6 a 7 meses anualmente, pero se detuvo 3 años antes de las evaluaciones actuales y desde entonces no ha realizado actividad física regular. 2 años antes de la presente evaluación, a este sujeto se le diagnosticó hipertensión, pero alcanzó una presión sanguínea de control por medio de la pérdida de peso y de la modificación dietaria, y había dejado la medicación 2 meses antes de la presente evaluación. Su promedio de gasto energético estimado diario fue de 38.3 kcal/kg/día. A lo largo del período de 30 años, el peso se incrementó modestamente (62 versus 73 kg) con un incremento del 139% en la grasa corporal (10% versus 24%). El  $\text{VO}_2$  máx. se mantuvo sin cambios (2.6 versus 2.7 L/min; Figura 2); se observaron incrementos en la FC máx (182 vs 189 latidos/min; Figura 5); y en el volumen latido máximo (88 versus 120 mL; Figura 6); hubo un notable incremento del 49% en el gasto cardiaco máximo (16.0 versus 22.6 L/min; Figura 4); y la diferencia arteriovenosa de  $\text{O}_2$  máxima disminuyó en un 29% (16.5 versus 11.7 vol%; Figura 7).

El sujeto E jugaba fútbol americano a nivel universitario y a nivel semiprofesional en 1966. Desde entonces, su única actividad notable ha sido un entrenamiento de pesas bastante regular, promediando 2 horas semanales con pesos libres, y entrenamiento en circuito en máquinas Nautilus en los 2 meses previos a esta evaluación. Su promedio de gasto energético estimado diario fue de 34.5 kcal/kg/día. A lo largo del período de 30 años, su peso se incrementó dramáticamente (102 versus 163 kg) con un incremento del 113% en el porcentaje de grasa corporal (15% versus 32%); el  $\text{VO}_2$  máx. disminuyó en un 27% (4.8 versus 3.5 L/min; Figura 2); la FC máx disminuyó (187 versus 160 latidos/min; Figura 5); el volumen sistólico máximo se incrementó en un 23% (138 versus 169 mL; Figura 6); el gasto cardiaco máximo se incrementó (25.8 versus 27.0; Figura 4); y la diferencia arteriovenosa de  $\text{O}_2$  máxima disminuyó en un 30% (18.6 versus 13.0 vol%; Figura 7).

A pesar del largo intervalo del estudio, ninguno de los sujetos tuvo un  $\text{VO}_2$  máx. por debajo de los niveles posteriores al reposo en cama de 1966, cuando tenían 20 años de edad. Sorprendentemente, las tres semanas de reposo en cama cuando estos sujetos eran hombres jóvenes saludables resultaron en un deterioro más profundo en la capacidad cardiovascular que los 30 años de envejecimiento (Figura 2).

## DISCUSION

El presente estudio, que abarca 3 décadas, representa uno de los estudios longitudinales más largos que haya evaluado los efectos de la edad sobre la capacidad cardiovascular y las mediciones antropométricas. El estudio de sujetos no atletas amplía la generalización de los hallazgos en comparación con estudios longitudinales anteriores limitados a atletas, y la estimación cuantitativa de los niveles de actividad provee de una nueva perspectiva en las relaciones entre la actividad física y el impacto del envejecimiento sobre la potencia aeróbica. El hallazgo más notable del estudio es la observación de que en estos 5 sujetos, las 3 semanas de reposo en cama realizadas en 1966 causa un mayor deterioro en la capacidad de trabajo físico que 30 años de envejecimiento. Otro hallazgo original es que el consumo máximo de oxígeno disminuyó como se esperaba, pero inesperadamente lo hizo principalmente a través de la disminución en la extracción periférica de oxígeno. A pesar de las tres décadas de envejecimiento no hubo una disminución en las funciones cardíacas máximas, con una disminución en la FC máx equilibrada por medio de un incremento en el volumen sistólico máximo. La masa libre de grasa se mantuvo sin cambios, pero el doble de aumento en el porcentaje de grasa corporal resultó en un gran incremento

en el peso corporal total. Finalmente, con el uso de un instrumento validado para la medición de la actividad física, se observó una asociación entre la actividad física y la capacidad cardiovascular, sugiriendo que la inactividad física explica en gran parte el 40% de disminución en la disminución del máximo consumo de oxígeno relacionado al envejecimiento.

### Envejecimiento y Capacidad Cardiovascular

Los estudios transversales sugieren que la potencia aeróbica disminuye linealmente a través de la adultez (3-13, 39, 40), con una disminución anual promedio en el VO<sub>2</sub> máx. relativo al peso de 0.45 ml/kg/min (40). Sin embargo, hay una variación substancial interestudio, en un rango de 0.20 a 0.52 ml/kg/min (12, 13). Los estudios longitudinales han demostrado disminuciones similares con el envejecimiento, pero con aun una mayor variabilidad interestudio, con un rango de disminución anual de 0.2 a 1.04 ml/kg/min (Tabla 5) (14,16). Los presentes datos, sugieren una reducción relativamente modesta del consumo máximo de oxígeno relativo al peso corporal total (0.4 ml/kg/min por año), y esto datos son consistentes con aquellos de 2 estudios previos con un diseño similar (18, 20). La variabilidad en estos datos derivan más probablemente del estudio casi exclusivo de atletas con un VO<sub>2</sub> máx. inicial relativamente alto, quienes subsecuentemente se volvieron mas inactivos, agregando el desacondicionamiento al efecto del envejecimiento (6). Además, la variabilidad con respecto a los intervalos de estudio, rangos de edad, y niveles de actividad física incluidos en estudios previos limitan la realización de comparaciones adicionales.

Autor	Año	n	Sexo	Población	Edad al final del seguimiento (media, años)	Duración media (años)	Disminución en el VO <sub>2</sub> máx.	
							L/min/año	ml/kg/min/año
Dill et. al. (14)	1967	16	M	Atletas	49	24	0.06	1.1
Dehn et. al (21)	1972	40	M	Controles	62	2	NA	0.9
Pollock et. al (15)	1987	24	M	Atletas	52	10	0.03	0.4
Rogers et al (20)	1990	14	M	Control	61	8	0.04	0.4
		15	M	Atletas	62	8	0.02	0.3
Marti et al (18)	1990	23	M	Controles	35	15	0.003	0.6
		27	M	Corredores	42	15	0.03	0.6
Kasch et al 16, 17)	1995	12	M	Controles	69	2	0.05	0.7
		11	M	Atletas	76	33	0.02	0.3
Hagerman et al (22)	1996	9	M	Atletas	44	20	0.07	0.9
Astrand et al ( )	1997	27	F	No Atletas	55	33	0.02	0.3
		26	M	No Atletas	59	33	0.03	0.5

**Tabla 5.** Resumen de estudios longitudinales.

El consumo máximo de oxígeno disminuyó a lo largo del intervalo de 30 años expresado tanto en términos absolutos (i.e. reportado en litros por minuto) como también relativo a la masa libre de grasa, con una substancial variabilidad interindividual. En dos de los individuos el VO<sub>2</sub> máx. disminuyó hasta el nivel posterior al reposo en cama de 1966 (sujetos A y E), en uno de los sujetos el VO<sub>2</sub> máx. tuvo un valor intermedio entre la primer condición inicial y el valor posterior al reposo en cama de 1966 (sujeto B); en otro de los sujetos (sujeto D) el valor del VO<sub>2</sub> máx. era el mismo que en la condición inicial de 1966; y en otro de los sujetos (sujeto C) el VO<sub>2</sub> máx. estuvo por encima de su valor en la condición inicial de hace 30 años. En promedio, el VO<sub>2</sub> máx. durante el estudio estuvo entre los valores de la condición inicial y los valores durante el reposo en cama de 1966.

### Consideración de los Mecanismos

Las contribuciones relativas de los factores centrales (i.e. cardiacos) y periféricos (i.e. circulación y extracción de O<sub>2</sub>) en la disminución de la capacidad aeróbica con el envejecimiento han sido debatidos por mucho tiempo, y los mecanismos específicos son aun inciertos. Varios mecanismos han sido propuestos, que incluyen el proceso de envejecimiento en si mismo; la declinación de la función cardiaca a través de las respuestas inotrópicas y cronotrópicas; una desmejora de la eficiencia en la extracción y utilización periférica de oxígeno; una disminución en la masa muscular de manera simultánea con el incremento de la grasa corporal, una disminución del volumen y la eficiencia de la actividad física, la superposición

de procesos patológicos (evidentes y ocultos); y factores hereditarios, entre otros. Es necesaria una mejor comprensión de estos mecanismos para guiar los esfuerzos de una intervención en el aparentemente inevitable deterioro cardiovascular. Se ha propuesto que la disminución en la FC máx. relacionada a la edad como uno de los factores que contribuyen predominantemente a la disminución de la potencia aeróbica con el envejecimiento luego de haber controlado el nivel de actividad física y la composición corporal (9, 11). En el presente estudio, los cambios en la FC máx. desempeñaron un pequeño rol en la pérdida de la capacidad cardiovascular, una observación que es consistente con los datos de estudios longitudinales previos (18). Solo dos de los cinco sujetos en el presente estudio tuvieron una disminución en la FC máx., y en promedio, la disminución fue mucho menor de la esperada (9, 15,16,41,42). La pequeña disminución en la FC máx. fue equilibrada por un incremento en el volumen latido máximo, y notablemente, el gasto cardiaco máximo se mantuvo en los niveles iniciales de 1966.

De esta manera, en el presente estudio el deterioro de la función cardiaca desde la juventud a la mediana edad no jugó ningún rol en la disminución de la potencia aeróbica.

El mantenimiento del volumen sistólico máximo y del gasto cardiaco máximo esta en contradicción con varios estudios transversales (43, 48), pero es respaldado por otros (10, 39, 49). No ha habido evaluaciones longitudinales previas que hallan tenido en cuenta esta cuestión. Similarmente a los hallazgos del presente estudio, en el Estudio Longitudinal de Baltimore sobre el Envejecimiento, Rodeheffer y cols. (10) realizaron una evaluación transversal de 61 participantes de entre 25 y 79 años y han demostrado que un volumen latido incrementado compensa la disminución en la FC máx. relacionada con la edad, para mantener el gasto cardiaco a altas cargas de trabajo. Fleg y cols. (49) en una evaluación transversal de 145 hombres y mujeres demostraron que el volumen latido es mantenido y aun mejorado con el avance de la edad a través de la dilatación al final de la diástole. Es posible que con el envejecimiento ocurra un cambio en los mecanismos para mantener el gasto cardiaco, que van desde una mejora en las respuestas inotrópicas y cronotrópicas, mediadas por catecolaminas en los jóvenes a una dependencia relativa en el mecanismo de Frank-Starling con el avance de la edad (39). El 30% de incremento en el volumen cardiaco al final de la diástole a los largo del intervalo de 30 años observado en el presente estudio, respalda pero no prueba esta hipótesis. El incrementado volumen cardiaco al final de la diástole determinado por medio del método de rayos X, puede representar un incremento en el volumen del ventrículo izquierdo al final de la diástole, un incremento en el grosor de la pared ventricular izquierda, o ambos; por ello, la interpretación más detallada de estos datos es limitada.

En el presente estudio, el mecanismo dominante de la disminución en la capacidad cardiovascular, fue la disminución en la diferencia arteriovenosa de  $O_2$  máxima, lo cual es respaldado por datos previos (43, 50). Si la disminución es debida al desacondicionamiento, a una manifestación patológica subclínica de la circulación y de la musculatura esquelética, factores hereditarios, o un efecto del envejecimiento per se es incierto a partir de los presentes datos y probablemente sea una combinación de estos efectos. Las alteraciones en el músculo esquelético asociadas con el envejecimiento pueden influenciar negativamente la capacidad cardiovascular a través del deterioro en la diferencia arteriovenosa de  $O_2$  máxima, por medio de un número de mecanismos propuestos. Estos incluyen la disminución de la densidad capilar; el reemplazo de músculo con material fibroso; cambios en la regulación y reclutamiento microvascular; y la disminución del volumen mitocondrial del miocito, entre otros. Estos cambios en el músculos esquelético, junto con una desmejorada distribución del flujo sanguíneo durante el pico del ejercicio y aberraciones del sistema autónomo asociados con el envejecimiento, probablemente contribuyan a la declinación observada en la diferencia arteriovenosa de  $O_2$  máxima relacionada con la edad.

Las contribuciones relativas de los cambios circulatorios centrales versus los periféricos y los mecanismos específicos de estos cambios en la declinación de la potencia aeróbica asociada con la edad garantizan la continuación de la investigación.

## **Rol de la Actividad Física**

La actividad física es importante para el mantenimiento de la capacidad cardiovascular. En estos 5 sujetos un corto período de inactividad de 3 semanas de reposo en cama en el estudio de 1966 cuando eran jóvenes y saludables, causó una reducción más profunda en el  $VO_2$  máx. que 30 años de envejecimiento, enfatizando el perjudicial efecto de la inactividad tan claramente demostrado en el estudio de 1966. La observación de que ninguno de los sujetos alcanzara un nivel de potencia aeróbica más baja que los valores posteriores al reposo en cama sugieren que la potencia aeróbica luego del reposo en cama pudo aproximarse al punto fisiológico más bajo para estos individuos. La correlación entre la estimación de la actividad física por medio del PAR, realizada 2 semanas antes de las actuales evaluaciones, y el  $VO_2$  máx. provee un respaldo adicional a la importancia de un corto período de actividad física. Del mismo modo, los datos del PAR igualan cualitativamente el nivel de actividad reportado por los propios individuos a través del intervalo de 30 años, respaldando la importancia de la actividad física a largo plazo en el mantenimiento del la potencia aeróbica. Estas relaciones sugieren que gran parte de la disminución asociada con la edad puede evitarse o revertirse con el ejercicio regular.

## Cambios Antropométricos

Los cambios en la composición corporal asociados con la edad han sido demostrados en varios estudios (18, 51-53). En el presente estudio, se observó un notable incremento en el porcentaje de grasa corporal, mientras que la masa libre de grasa se mantuvo sin cambios, lo que es consistente con observaciones previas (18). Sin embargo, esto está en contradicción con otros estudios que han demostrado una pérdida lineal de la masa muscular en una población de sujetos de 22 a 87 años de edad (51, 53). Es probable que esta pérdida de masa muscular asociada con la edad tenga que llegar a ser medible por medio de nuestras técnicas en hombres de mediana edad. Además, el incremento del peso corporal total a través del incremento en la masa grasa puede haber forzado el mantenimiento de la masa muscular para un nivel dado de actividad de esos sujetos.

## Ajuste del $VO_2$ máx.

Debido a la inherente variabilidad intersujetos en la talla y el peso entre cualquier población, especialmente entre sexos, el ajuste del  $VO_2$  máx. en relación a la masa corporal total se ha vuelto una práctica común. Esta convención se originó en 1927 con Herbst (54) y fue mejorada en 1938 por Robinson (55). Åstrand, evaluó dos cohortes agrupados por edad y sexo pero no por altura y peso, y aplicó la misma corrección del  $VO_2$  máx. por el peso con la importante suposición de un porcentaje de grasa corporal constante entre los grupos comparados. Sin embargo en el mismo reporte, el desestimo dichos índices a lo largo de rangos de edad debido a la variación en el contenido de grasa asociado a la edad. Debido a que la grasa tiene un pequeño impacto en la utilización de oxígeno, especialmente durante el ejercicio, un índice más racional es el consumo de oxígeno relativo a la masa libre de grasa, como ha sido sugerido por varios investigadores (6, 7, 9, 19, 49). En el presente estudio si el  $VO_2$  máx. es ajustado por la masa corporal total, la disminución promedio a lo largo del intervalo de 30 años en la potencia aeróbica es del 28%, o 0.4 ml/kg/min por año. Sin embargo, la probable sobrestimación de la verdadera disminución está demostrada por medio de valorar el  $VO_2$  máx. relativo a la masa libre de grasa, produciendo una modesta disminución del 12%, o 0.2 ml/kg de masa libre de grasa por minuto por año. Esta declinación iguala a la del  $VO_2$  máx. en valores absolutos y está en el límite inferior de las observaciones reportadas previamente. Dadas las discrepancias observadas en la composición corporal a lo largo del intervalo del estudio, especialmente el error potencial introducido por el dramático incremento en la grasa corporal en valores absolutos y relativos, la valuación del  $VO_2$  máx. relativo a la masa libre de grasa parece proveer de una estimación más precisa de la declinación en la capacidad cardiovascular asociada con la edad.

## Limitaciones del Estudio

El presente estudio tiene varias limitaciones. El estudio no fue controlado con respecto a varias variables que pueden confundir la interpretación de los resultados, incluyendo en nivel de actividad, el estilo de vida, dieta y nutrición, patologías coexistentes, biología, y otros factores que contribuyan potencialmente a los cambios observados. De esta manera, como con estudios previos, el presente estudio está limitado por la inhabilidad de diferenciar la influencia de cada uno de estos factores de confusión sobre la declinación en la capacidad cardiovascular. Este estudio examina los cambios desde la juventud hasta la mediana edad solamente en hombres, y los resultados pueden no ser generalizables a las mujeres o a individuos de edad más avanzada. Las diferentes técnicas utilizadas entre los estudios podrían introducir alguna variabilidad. Sin embargo, todas las técnicas actuales han sido validadas directamente contra aquellas utilizadas en 1966. El pequeño número de sujetos utilizados perjudica la significación de la evaluación estadística. Finalmente, estos sujetos son relativamente jóvenes comparados con los sujetos de estudios previos sobre envejecimiento, permitiendo pocas oportunidades de comparación entre los estudios.

## Conclusión

En resumen, la declinación en la capacidad cardiovascular asociada a la edad entre estos 5 hombres de mediana edad ocurrió a una tasa consistente con estudios longitudinales previos de no atletas. Sin embargo, las tres semanas de reposo en cama en 1966 tuvieron un impacto más profundo sobre la capacidad cardiovascular que los observados en el presente estudio a pesar de los 30 años de envejecimiento. El mecanismo del deterioro observado fue principalmente una desmejora de la eficiencia en la máxima extracción de oxígeno periférica, sosteniendo el gasto cardíaco máximo a lo largo de las 3 décadas. La inactividad física explica algo pero no toda la declinación en la potencia aeróbica y fue confundida por una notable duplicación en la grasa corporal. Finalmente, es recomendable que la valuación del consumo de oxígeno en base al peso para las evaluaciones longitudinales se realice en relación a la masa libre de grasa, para minimizar errores asociados con la variabilidad de la composición corporal asociada al envejecimiento.

## Agradecimientos

Esta investigación está dedicada al Dr. Carleton B. Chapman (1915 - 2000), quien fue responsable por la iniciación de estos estudios hace 30 años y por el comienzo de una cercana relación científica y personal de los tres autores (B. Saltin,

C.G. Blomqvist, y J.H. Mitchell).

Agradecemos a los 5 sujetos que voluntariamente cedieron su tiempo y esfuerzo para este estudio de seguimiento; a John Moore, del Departamento de Radiología de la UT Southwestern por su ayuda con las determinaciones radiográficas del volumen cardiaco; y a Matt Morrow, Amy Strasner, Stacy Blaker, y Julie Zukerman por su invaluable asistencia en la realización de las evaluaciones antropométricas y del ejercicio.

### Dirección para correspondencia

Darren K. McGuire, MD, MHSc, UT Southwestern Medical Center, 5323 Harry Hines Blvd, Dallas, TX 75390-9047. Correo electrónico: darren.mcguire@utsouthwestern.edu

## REFERENCIAS

1. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, et al (1968). Response to exercise after bed rest and after training: a longitudinal study of adaptive changes in oxygen transport and body composition. *Circulation*. 37/38 (suppl VII): VII-1-VII-78
2. Taylor HL, Buskirk E, Henschel A (1955). Maximal oxygen intake as an objective measure of cardio-respiratory performance. *J Appl Physiol*. 8: 73-80
3. Mitchell JH, Sproule BJ, Chapman CB (1958). The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. *J Clin Invest*. 37: 538-547
4. Mitchell JH, Blomqvist G (1971). Maximal oxygen uptake. *N Engl J Med*. 284: 1018-1022
5. Buskirk ER, Hodgson JL (1987). Age and aerobic power: the rate of change in men and women. *Fed Proc*. 46: 1824-1829
6. Fleg JL (1994). Effects of aging on the cardiovascular response to exercise. In: *Fletcher GF, ed. Cardiovascular Response to Exercise*. Mount Kisco, NY: Futura Publishing Co, Inc; 387-404
7. Saltin B, Grimby G (1968). Physiological analysis of middle-aged and old former athletes. *Circulation*. 38: 1104-1115
8. Heath GW, Hagberg JM, Ehsani AA, et al (1981). A physiological comparison of young and older endurance athletes. *J Appl Physiol*. 51: 634-640
9. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, et al (1984). Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation*. 69: 203-213
10. Hagberg JM, Allen WK, Seals DR, et al (1985). A hemodynamic comparison of young and older endurance athletes during exercise. *J Appl Physiol*. 58: 2041-2046
11. Fleg JL, Lakatta EG (1988). Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO<sub>2</sub>max. *J Appl Physiol*. 65: 1147-1151
12. Dill DB, Robinson S, Ross JC (1967). A longitudinal study of 16 champion runners. *J Sports Med Phys Fitness*. 7: 4-27
13. Pollock ML, Foster C, Knapp D, et al (1987). Effect of age and training on aerobic power and body composition of master athletes. *J Appl Physiol*. 62: 725-731
14. Kasch FW, Boyer JL, Van Camp S, et al (1995). Cardiovascular changes with age and exercise: a 28-year longitudinal study. *Scand J Med Sci Sports*. 5: 147-151
15. Kasch FW, Boyer JL, Schmidt PK, et al (1999). Ageing of the cardiovascular system during 33 years of aerobic exercise. *Age Ageing*. 28: 531-536
16. Marti B, Howald H (1990). Long-term effects of physical training on aerobic power: controlled study of former elite athletes. *J Appl Physiol*. 69: 1451-1459
17. Rogers MA, Hagberg JM, Martin WH III, et al (1990). Decline in O<sub>2</sub>max with aging in master athletes and sedentary men. *J Appl Physiol*. 68: 2195-2199
18. Dehn MM, Bruce RA (1972). Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *J Appl Physiol*. 33: 805-807
19. Hagerman FC, Fielding RA, Fiatarone MA, et al (1996). A 20-year longitudinal study of Olympic oarsmen. *Med Sci Sports Exerc*. 28: 1150-1156
20. Wilson TM, Tanaka H (2000). Meta-analysis of the age-associated decline in maximal aerobic power in men: relation to training status. *Am J Physiol*. 278: H829-H834
21. Balke B (1954). Optimale Körperliche Leistungsfähigkeit, ihre Messung und Veränderung infolge Arbeitsmüdung. *Arbeitsphysiologie*. 15: 311-317
22. Consolazio CF, Johnson RE, Pecora LJ (1963). Physiological Measurements of Metabolic Functions in Man. *New York, NY: McGraw-Hill*
23. Triebwasser JH, Johnson RL, Burpo RP, et al (1977). Noninvasive determination of cardiac output by a modified acetylene rebreathing procedure utilizing mass spectrometer measurements. *Aviat Space Environ Med*. 48: 203-209
24. Kallay MC, Hyde RW, Smith RJ, et al (1987). Cardiac output by rebreathing in patients with cardiopulmonary diseases. *J Appl Physiol*. 63: 201-210
25. Pawelczyk JA, Levine BD, Prisk GK, et al (1995). Accuracy and precision of flight systems for determination of cardiac output by soluble gas rebreathing. *Proc NASA/AIAA Life Sci Space Med Conf*. LS95-LS130
26. Liu Y, Menold E, Dullenkopf A, et al (1997). Validation of the acetylene rebreathing method for measurement of cardiac output at rest and during high-intensity exercise. *Clin Physiol*. 17: 171-182
27. Levine BD, Giller CA, Lane LD, et al (1994). Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans.

*Circulation. 90: 298-306*

28. Fick A (1870). Über die Messung des Blutquantums in den Herzventrikeln. *Physmed Ges Wurzburg. . July 9. 33. Deleted in proof*
29. Withers RT, Whittingham NO, Norton KI, et al (1987). Relative body fat and anthropometric prediction of body density of female athletes. *Eur J Appl Physiol. 56: 169-180*
30. Goldman RF, Buskirk ER (1961). Body volume measurement by underwater weighing: description of a method. In: Brozek, Henschel, eds. *Techniques for Measuring Body Composition. Washington, DC: National Academy of Sciences National Research Council; 78-89*
31. Siri WE (1961). Body composition from fluid spaces and density: analysis of methods. In: Brozek, Henschel, eds. *Techniques for Measuring Body Composition. Washington, DC: National Academy of Sciences National Research Council; 223-244*
32. Larsson H, Kjelberg SR (1948). Roentgenological heart volume determination with special regard to pulse rate and position of the body. *Acta Radiol. 29: 159-177*
33. Blair SN, Haskell WL, Ping H, et al (1985). Assessment of habitual physical activity by a seven-day recall in a community survey and controlled experiments. *Am J Epidemiol. 122: 794-804*
34. Gerstenblith G, Renlund DS, Lakatta EG (1987). Cardiovascular response to exercise in younger and older men. *Fed Proc. 46: 1834-1839*
35. Hodgson JL, Buskirk ER (1977). Physical fitness and age, with emphasis on cardiovascular function in the elderly. *J Am Geriatr Soc. 25: 385-392*
36. Cooper KH, Purdy JG, White SR, et al (1977). Age-fitness adjusted maximal heart rates. In: Brunner D, Jokl E, eds. *Medicine and Sport: The Role of Exercise in Internal Medicine. Basel, Germany: Karger; 10: 78-88*
37. Londeree BR, Moeschberger ML (1982). Effect of age and other factors on maximal heart rate. *Res Q Exerc Sport. 53: 97-104*
38. Julius S, Amery A, Whitlock LS, et al (1967). Influence of age on the hemodynamic response to exercise. *Circulation. 36: 222-230*
39. Granath A, Johnson B, Strendell T (1964). Circulation in healthy old men studied by right-heart catheterization at rest and during exercise in supine and sitting position. *Acta Med Scand. 176: 425-446*
40. Younis LT, Melin JA, Robert AR, et al (1990). Influence of age and sex on left ventricular volumes and ejection fraction during upright exercise in normal subjects. *Eur Heart J. 11: 916-924*
41. Higginbotham MB, Morris KP, Williams RS, et al (1986). Physiologic basis for the age-related decline in aerobic work capacity. *Am J Cardiol. 111: 108-115*
42. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH III, et al (1992). Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation. 86: 494-503*
43. Gerstenblith G, Lakatta EG, Weisfeldt ML (1976). Age changes in myocardial function and exercise response. *Prog Cardiovasc Dis. 19: 1-21*
44. Grimby G, Nilsson NJ, Saltin B (1966). Cardiac output during submaximal and maximal exercise in active middle-aged athletes. *J Appl Physiol. 21: 1150-1156*
45. Borkan GA, Hulth DE, Gerzof AF, et al (1983). Age changes in body composition revealed by computed tomography. *J Gerontol. 38: 673-677*
46. Grimby G, Saltin B (1983). The ageing muscle. *Clin Physiol. 3: 209-218*
47. Tzankoff SP, Norris AH (1977). Effect of muscle mass decrease on age-related BMR changes. *J Appl Physiol. 43: 1001-1006*
48. Herbst R (1927). Der Gasstoffwechsel als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit. *Arch Klin Med. 162: 33-50*
49. Robinson S (1938). Experimental studies of physical fitness in relation to age. *Arbeitsphysiologie. 10: 251-323*
50. Dehn MM, Bruce RA (1972). Longitudinal variations in maximal oxygen intake with age and activity. *J Appl Physiol. 33: 805-807*

## Cita Original

Darren K. McGuire; Benjamin D. Levine; Jon W. Williamson,; Peter G. Snell; C. Gunnar Blomqvist; Bengt Saltin; Jere H. Mitchell A 30-Year Follow-Up of the Dallas Bed Rest and Training Study I. Effect of Age on the Cardiovascular Response to Exercise *Circulation* 104:1350-357, 2001.