

2-3 高齢者

1 はじめに

我が国では急速に高齢化が進展しており、平成 29 年の高齢化率（65 歳以上人口割合）は 27.3 %、75 歳以上の人口割合は 13.3% となっている¹⁾。

近年、超高齢社会における栄養の問題として、健康寿命の延伸や介護予防の視点から、過栄養だけではなく、75 歳以上のいわゆる後期高齢者（以下「後期高齢者」という。）が陥りやすい「低栄養」の問題の重要性が高まっている。

脳卒中を始めとする疾病予防の重要性は言うまでもないが、後期高齢者が要介護状態になる原因として無視できないものとして、「認知症」や「転倒」と並んでフレイル (frailty) があり、低栄養との関連が極めて強い。また、高齢者の身体機能障害の危険因子、転倒の危険因子として加齢に伴う筋力の減少又は老化に伴う筋肉量の減少（以下「サルコペニア」(sarcopenia) という。）も注目されている。この病態はフレイルとも関連が強く、転倒予防や介護予防の観点からも重要である。

また、認知症は、要介護状態に至る原因の一つである他、医療、介護、福祉、その他多くの分野に関わるという点で、超高齢社会が抱える大きな課題である。最近の調査によると、認知症の有病率は、65 歳以上の高齢者では 15% にも及ぶと推定されている²⁾。高齢者の更なる増加が予測されている我が国にとって、認知症予防の重要性は言うまでもない。そこで、本項では、各栄養素の食事摂取基準の項における要点を整理するとともに、フレイルとそれに関連するサルコペニアの予防及び認知症並びに認知機能障害の予防と栄養素等との関連について、最新の知見を紹介する。

2 基本的事項

2-1 エネルギー代謝

基礎代謝は、加齢とともに減少し、縦断調査の結果からおおよそ 10 年の経過により 1~3% 程度減少し、特に男性での減少率が大きいことが報告されている^{3,4)}。この現象は、加齢に伴う除脂肪組織の減少によることが想定され、実際に、除脂肪組織量で調整しても高齢者では成人に比較し 5% 程度基礎代謝量が低いことが報告されているが⁵⁾、その原因は十分解明されていない。また、加齢に付随する基礎代謝量の減少は、必ずしも直線的に変化するわけではなく、男性では 40 歳代、女性では 50 歳代に著しく減少することが報告されている^{6,7)}。女性の場合は、閉経後の除脂肪組織が減少するためと考えられる。

食事誘発性体熱産生は、総エネルギー消費量の 10% 程度に相当し、この食事誘発性体熱産生については、加齢とともに減少するとの報告もあれば、加齢による影響は受けないとする報告もあり、一定の結論に至っていない⁸⁾。

2-2 たんぱく質代謝と筋肉

食事摂取により骨格筋のたんぱく質合成が増加し、一方でたんぱく質異化は減少する。これは、食事摂取により増加する栄養素及びホルモンによるものである。特に、血中のアミノ酸やインスリンの増加は、食後の骨格筋たんぱく質同化作用の主要な要因として理解されている⁹⁾。一方、筋肉において炎症性サイトカイン、酸化ストレス、グルココルチコイドなどの刺激により様々なたんぱく質分解酵素を介して異化が起こる。この異化を導く刺激が強いと、アミノ酸などによるたんぱく

質の同化を上回り、筋肉は萎縮する¹⁰⁾。

アミノ酸の全てに骨格筋たんぱく質同化作用があるわけではなく、不可欠アミノ酸（必須アミノ酸）、特にロイシンに強い筋たんぱく質同化作用が存在することが知られている^{11,12)}。すなわち、これらの不可欠アミノ酸は、たんぱく質合成の基質となる役割のほか、筋たんぱく質合成を誘導する重要な mammalian/mechanistic target of rapamycin complex (mTORC) 1 やその下流のシグナルの活性化を介して同化作用を誘導する作用がある¹³⁾。

運動、特にレジスタンス運動によって筋たんぱく質合成が mTORC1 を介して誘導されることが知られているが、アミノ酸が十分に供給されない空腹時に運動を実施すると、筋たんぱく質合成よりも異化反応が亢進し、正味たんぱく質量が減少する。したがって、筋たんぱく質合成に最も有効なのは運動（特にレジスタンス運動）とアミノ酸の供給を同時期（運動後 1 時間程度後）に実施することである¹⁴⁾。一方で、食後（たんぱく質摂取後）に誘導される筋たんぱく質合成は、高齢者では成人に比較して反応性が低下しており、同化抵抗性（anabolic resistance）が存在すると報告されている¹⁵⁾。

2-3 高齢者における栄養と健康

2-3-1 高齢者の栄養管理上の問題点

栄養評価の方法は、種々提案されてはいるが、今のところ絶対的な評価法はない。一般的に栄養状態の評価として身体計測が広く用いられている。例えば、BMI は栄養アセスメントの項目としては最重要項目であり、種々の評価法の中に組み込まれている。この BMI の値を得るには身長と体重の値が必要であるが、高齢者における身長や体重の測定には多くの問題がある。

一般に、身長測定は立位で行うが、要介護高齢者では極度の亀背や筋肉・関節の拘縮のため身長が測定できない場合が稀ではない¹⁶⁾。上、寝たきり又は立位困難な高齢者に立位での身長測定を行うと過小の測定値となる可能性がある。また、立位保持ができたとしても、椎体の骨折、更には関節腔の狭小化のため、成人のときに比較して明らかに身長の短縮が起こる。たとえ体重が成人のときと同じであったとしても、加齢とともに身長の短縮が起こり、BMI の値は上昇する。体重についても、要介護高齢者では日常生活動作（activity of daily living : ADL）障害のため、特別な測定機器がなければ在宅での体重測定が困難な場合がある。このように、高齢者では成人において栄養評価として一般的に使用される身体計測値が得られにくく、たとえ得られたとしても成人と同一の解釈でよいかどうか判断が難しいという問題がある。また、BMI に代わって上腕周囲長計測値を使用する報告もあるが、まだ一般的ではない¹⁷⁾。

こうした様々な要因が、高齢者の栄養管理を困難にしており、栄養素等摂取量の減少等を通じて、健康障害につながっていると考えられる。

2-3-2 低栄養・過栄養

加齢に伴う生理的、社会的及び経済的問題は、高齢者の栄養状態に影響を与える。表 1 に高齢者の代表的な低栄養の要因を挙げた¹⁸⁾。

表1 高齢者の様々な低栄養の要因¹⁸⁾

| | |
|--|---|
| 1. 社会的要因 独居 介護力不足・ネグレクト 孤独感 貧困 | 4. 疾病要因 臓器不全 炎症・悪性腫瘍 疼痛 義歯など口腔内の問題 薬物副作用 |
| 2. 精神的心理的要因 認知機能障害 うつ 誤嚥・窒息の恐怖 | 咀嚼・嚥下障害 日常生活動作障害 消化管の問題（下痢・便秘） |
| 3. 加齢の関与 嗅覚、味覚障害 食欲低下 | 5. その他 不適切な食形態の問題 栄養に関する誤認識 医療者の誤った指導 |

過栄養は、肥満症、糖尿病、脂質異常症、高血圧、メタボリックシンドロームなどにつながり、ひいては動脈硬化性疾患を誘導する。しかしながら、このような過栄養は高齢者、特に後期高齢者に対しても、成人と同様に生命予後に著しい影響を与えるか否かは議論のあるところである。高齢者では、内臓脂肪が蓄積しやすく、メタボリックシンドロームの有症率が高いことは知られているが、一方で心血管病に関わる生命予後、全生命予後については、メタボリックシンドロームの存在の影響が少ないことが報告されている¹⁹⁾。さらに、血清コレステロール値や肥満の生命予後に与える影響も、加齢とともに少なくなることが知られている^{20,21)}。

欧米からの報告では、過栄養（BMIが30 kg/m²以上）の存在もフレイルに関連していることが報告されているが²²⁾、一方で、BMIが低いこともフレイルのリスクであり、BMIとフレイルのリスクとの関係はいわゆるU字型であると考えられる^{23,24)}。

3 フレイル及びサルコペニアと栄養の関連

3-1 基本的概念と高齢者に与える影響

フレイルとは、老化に伴う種々の機能低下（予備能力の低下）を基盤とし、様々な健康障害に対する脆弱性が増加している状態、すなわち健康障害に陥りやすい状態を指す²⁵⁾。健康障害の中にはADL障害、要介護状態、疾病発症、入院や生命予後などが含まれる。フレイルは、老化の影響のみならず、併存症（comorbidity）の影響を当然受けている。この病態は、単一の疾患などによるものや単一臓器の機能低下によるものよりも、臨床的な症状は呈していないものの、多くの臓器の機能低下に起因することも多い²⁶⁾。

フレイルは、要介護状態に至る前段階として捉えることができ、介護予防との関連性が高い状態と言える。実際、後期高齢者の要介護状態に至る原因は、脳卒中のような疾病よりも「高齢による衰弱」を要因とする割合が高くなる²⁷⁾。Friedらは、表2に挙げた5項目、すなわち①体重減少、②主観的疲労感、③日常生活活動量の減少、④身体能力（歩行速度）の減弱、⑤筋力（握力）の低下、のうち3項目が当てはまればフレイルとし、1～2項目が当てはまる場合はフレイル前段階と定義した²⁸⁾。

表2 Friedらのフレイルの定義

-
1. 体重減少
 2. 疲労感
 3. 活動度の減少
 4. 身体機能の減弱（歩行速度の低下）
 5. 筋力の低下（握力の低下）
-

上記の5項目中3項目以上該当すればフレイルと診断される²⁸⁾

一方、サルコペニアは造語であり、「加齢に伴う筋力の減少又は老化に伴う筋肉量の減少」を指す²⁹⁾。2010年にヨーロッパ老年医学会、更には栄養学に関連する四つのヨーロッパ又は国際学会が共同でEuropean Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)を立ち上げ、表3のようなサルコペニアの定義を提唱した³⁰⁾。すなわち、筋肉量の減少を必須として、それ以外に筋力又は身体能力の低下のいずれかが存在すれば、サルコペニアと診断するという定義である。それぞれの項目についてのアジア人のカットオフ値が、Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopeniaから提唱されている³¹⁾。

フレイルの診断項目には、身体機能の減弱や筋力の低下が組み込まれており、サルコペニアとフレイルは密接な関連があることが分かる。サルコペニアの存在は、高齢者の「ふらつき」、「転倒・骨折」、更には「フレイル」に関連し、身体機能障害や要介護状態との関連性が強い²⁸⁾。

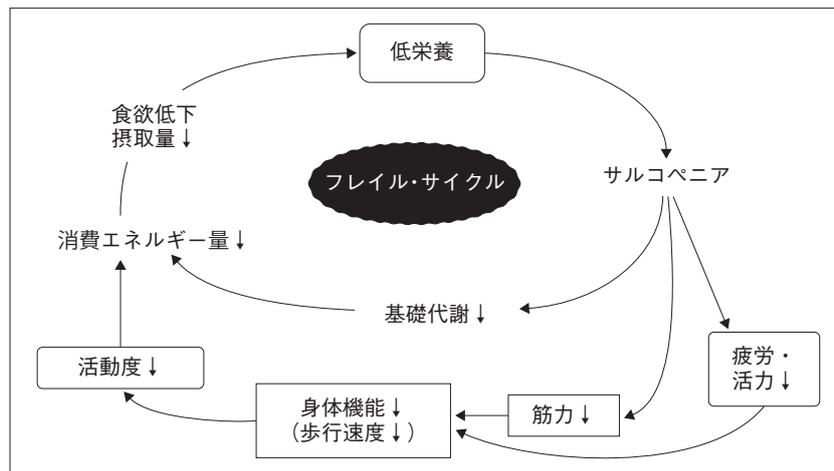
表3 サルコペニアの定義

-
1. 筋肉量減少
 2. 筋力低下（握力など）
 3. 身体能力の低下（歩行速度など）
-

診断は、上記の項目1に加え、項目2又は項目3を併せ持つ場合にサルコペニアと診断される。文献30)を改変

3-2 フレイル及びサルコペニアの病態と栄養

フレイルの原因の一つに、サルコペニアが存在する。サルコペニアの要因は、いまだ十分解明されていないわけではない。図1はFriedらの論文を参照し改変したものであるが、低栄養が存在すると、サルコペニアが発症し、それが活力低下、筋力低下・身体機能低下を誘導し、活動度、消費エネルギー量の減少、食欲低下をもたらし、更に栄養不良状態を促進させるというフレイル・サイクルが構築される³²⁾。



文献 32) を改変

図1 フレイル・サイクル

3-3 たんぱく質

3-3-1 たんぱく質摂取と高齢者の健康維持

近年、先進国での人口の高齢化、平均寿命の延伸を背景に、要介護状態になることなくできるだけ自立した生活を目指すという健康寿命の延伸の重要性が高まる中で、将来の身体機能障害との関連が強いフレイルとサルコペニアの予防の重要性が注目されている。この予防は、骨格筋とその機能維持である。骨格筋量、筋力、身体機能は栄養素ではたんぱく質摂取量と強く関連するため、たんぱく質の重要性が注目されている。

3-3-2 たんぱく質摂取とサルコペニア及びフレイルの関係（観察研究）

アメリカの地域在住の70歳代の高齢者を3年間観察した研究では、3年間の除脂肪体重の減少が、登録時の総エネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取に依存し、五分位でエネルギー摂取量当たりのたんぱく質摂取量が最も多い群（平均91.0 g/日、1.2 g/kg 体重/日）では、最も低い群（平均56.0 g/日、0.8 g/kg 体重/日）に比較し、交絡因子調整後においても除脂肪体重の減少が40%抑制されていた³³⁾。また、イタリアのコホート研究でも、たんぱく質摂取量が少ないことは、3年後の筋力の低下と関連していた³⁴⁾。

フレイルとたんぱく質摂取の関連について、日本人の地域在住高齢者の横断研究では、男性48 g/日、女性43.3 g/日以上たんぱく質摂取は、これよりも少ない量を摂取している場合に比べて、有意にフレイルのリスクが低いと報告されている³⁵⁾。また、別の日本人の高齢女性2,108人（平均±標準偏差：年齢74.7±5.0歳、体重51.4±7.8 kg、BMI 22.7±3.2 kg/m²）を対象にした横断調査では、1日のたんぱく質摂取量を五分位階級別に検討すると、たんぱく質摂取が最も低い群（62.9 g/日未満）と比較し、たんぱく質摂取が多い群ほどフレイルと診断される対象者は少なかった。また、多変量解析では、第三階級（69.8～76.1 g/日）以上の群において、フレイルと判定されるオッズ比が有意に低下〔第三階級のオッズ比（95%信頼区間）、0.64（0.45～0.93）〕していた³⁶⁾。この研究は、先の研究よりも全体的にたんぱく質摂取量が多い集団を対象としているが、このような条件でも、たんぱく質摂取量の多さは、フレイルのリスクの低下と関連していた。また、フランスでの横断研究では、1.0 g/kg/日以上たんぱく質摂取は、フレイルのリスク低下

と有意に関連していたと報告されている³⁷⁾。

また、アメリカの女性のみのコホート研究では、1.1 g/kg/日以上なたんぱく質摂取が3年後のフレイルの発症リスク低下と関連していたとし³⁸⁾、スペインの地域在住高齢者のコホート研究では、1.28 g/kg/日以上なたんぱく質摂取は、3年半後のフレイルの発症リスクを低減したと報告されている³⁹⁾。我が国の研究を含む四つの横断研究と海外の三つの縦断研究のシステマティック・レビューの結果では、たんぱく質摂取量が多いことが、フレイルの発症リスク低下と関連すると結論付けられている⁴⁰⁾。

3-3-3 たんぱく質及びアミノ酸の介入研究

高齢男性において、食事の調整によってたんぱく質摂取量が0.8 g/kg 体重/日（15人）と1.6 g/kg 体重/日（14人）の2群に分けて10週間で比較した試験では、0.8 g/kg 体重/日の群では筋肉量が減少したのに対し、1.6 g/kg 体重/日の群では維持できたと報告されている⁴¹⁾。

一方、通常の食品以外の食品としてアミノ酸やたんぱく質を用い、その摂取が筋肉量に与える影響を検討した介入研究をまとめた二つのシステマティック・レビューでは、ともに、筋肉量や筋力への有意な改善効果は認められなかった^{42,43)}。ただし、対象者や介入方法に大きなばらつきがあり、介入へのアドヒアランスの問題などの可能性もあることから、更なる研究が必要である。

一方で、レジスタンス運動を中心とした運動療法と栄養療法を組み合わせた介入試験も多く実施されている。最近発表された17の介入試験の結果のメタ・アナリシスによると、運動とたんぱく質の補充との組合せによって、運動単独に比べて、有意に優れた筋肉量と筋力の改善が得られることが報告されている。サルコペニアの予防のためには、十分なたんぱく質を摂取することとともに、主にレジスタンス運動を合わせて実施することも重要であると考えられる⁴⁴⁾。

3-3-4 たんぱく質摂取と腎機能

腎機能の低下した高齢者では、高たんぱく食の摂取による腎機能への影響について注意が必要である。実際、2.0 g/kg 体重/日の高たんぱく食摂取により、健康な高齢者でも腎障害のリスクが上昇すると報告されている⁴⁵⁾。また、軽度の腎障害のある高齢女性〔estimated glomerular filtration rate (eGFR) : 55~88mL/分/1.73 m²〕を対象とした前向きコホート研究では、高たんぱく食摂取 (>1.3 g/kg 体重/日) により、腎機能が悪化する（10 g/日のたんぱく質摂取の増加に伴い、11年間でeGFR 7.72 mL/分/1.73 m² 低下）と報告されている⁴⁶⁾。しかし、慢性腎臓病の項にあるように、高齢者でも軽度の腎機能障害（ステージ G3a : eGFR 45~60 mL/分/1.73 m²）では、一律にたんぱく質制限を行うのではなく、個々の病態に応じて設定する必要があるとされている。

3-3-5 たんぱく質の推奨量

推奨量は、推定平均必要量から算出されたものであることから明らかなように、新たな疾病発症を予防するために設けられている指標ではない。また、たんぱく質の推定平均必要量及び推奨量は窒素出納維持量を基に算出されている。これは、比較的短期間の介入試験によって測定された値に基づくため、加齢が進む高齢者における長期間の健康維持を保証するものではない。

3-3-6 たんぱく質の目標量

たんぱく質の目標量は、生活習慣病の発症予防を目的とした指標であり、フレイルの発症予防も視野に入れて設定されたものである。また、サルコペニアの発症予防も考慮されている。

さらに、フレイルやサルコペニアに陥り、今後骨格筋の増量を図らねばならない高齢者にとっては、窒素消失を満たすだけのたんぱく質の摂取では不十分である可能性が高い。例えば、定められた推奨量に準じたたんぱく質を2週間摂取させたアメリカの研究では、高齢者の除脂肪体重は2週間後には明らかに減少していた⁴⁷⁾。このように、高齢者の骨格筋のたんぱく質同化作用を期待するには、成人と同等以上のたんぱく質量を摂取しなければならない可能性がある。また、過去の疫学研究で体重当たりのたんぱく質摂取量と四肢骨格筋量の関係は、たんぱく質摂取量が少なくなるにつれ、四肢骨格筋量が減少するとの報告がある³³⁾。また、高齢者では同化抵抗性が存在しており、アミノ酸が筋肉に供給されたとしても筋たんぱく質同化作用が成人に比較して弱い可能性がある。十分量のたんぱく質摂取やアミノ酸摂取により、高齢者においても成人と同等の筋たんぱく質の合成が起こることが報告されている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

以上のように、高齢者のサルコペニア予防には十分なたんぱく質を摂取する必要性が指摘されている。良質なたんぱく質を毎食25~30g程度摂取するためには、理論上、1日75g以上のたんぱく質を摂取することが必要であり、例えば60~70kgの体重の高齢者では、たんぱく質1.0~1.25g/kg体重/日以上を摂取する必要があるとする指摘もある⁵¹⁾。今回算定された目標量は、参照体位を想定した限りにおいては、この摂取量以上になっている(たんぱく質、表8を参照のこと)。

3-4 ビタミンD

ビタミンDは、カルシウム代謝や骨代謝に密接に関わっており、高齢者においては骨粗鬆症との関連が以前より注目されている。ビタミンDは、腸管でのカルシウム吸収を促すことから、カルシウム摂取量が相対的に少ない日本人にとって重要な栄養素である。近年、ビタミンDは骨以外の骨格筋などの組織にも何らかの本質的な役割を果たしている可能性が示唆されている⁵²⁾。高齢者を対象とした三つの横断研究及び一つの縦断研究(合計3,000人程度)から、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が25ng/mL未満であると身体機能の低下、筋力の減少、血中副甲状腺ホルモン濃度の増加、転倒及び骨折のリスクが高いことが報告されている⁵³⁻⁵⁶⁾。17の横断研究と五つの縦断研究の結果をまとめたメタ・アナリシスでも、血中ビタミンDの不足状態が、筋力の低下と関連すると結論付けられた⁵⁷⁾。このほか、複数の横断研究の結果が、血中25-ヒドロキシビタミンD濃度が20ng/mL/未満であるとフレイルのリスクが高いことで一致しており⁵⁸⁻⁶⁰⁾、七つの前向きコホート研究のシステマティック・レビューでも、低ビタミンD状態は、フレイルの発症リスクとなると結論付けられている⁶¹⁾。

幾つかの介入試験の結果、ビタミンD欠乏に対する10~20μg/日のサプリメントによるビタミンDの摂取は、身体機能や筋力を向上させ、転倒や骨折のリスクを下げるが⁶²⁻⁶⁵⁾、血中ビタミンDが不足していない(血清25-ヒドロキシビタミンDが20ng/mL以上)対象者や筋力が低下していない対象者に対して、サプリメントによるビタミンD摂取の効果はあまり期待できないと示され⁶⁵⁻⁶⁸⁾、幾つかのメタ・アナリシスでも同様の結論が示されている⁶⁹⁻⁷²⁾。また、ビタミンDのサプリメント量を20μg/日以上に増やしても、それ以上の効果は期待できないとする報告もある⁷³⁾。

なお、ビタミンDは、紫外線を浴びることにより皮膚でも産生されるため、適度な日光浴は有効な手段である⁷⁴⁾。

3-5 その他の栄養素

高齢者では、加齢に伴いフリーラジカル産生が増加し、種々の臓器障害に関連していることが知られている^{75,76)}。そのため、これらに関連する栄養素、例えばビタミンC、ビタミンE、カロテン類、亜鉛、セレン、マンガンについて、これらの生体内濃度やこれらの摂取量と身体機能低下やフレイル、サルコペニアとの関連が検討されている。しかしながら、研究の質・量ともに十分でなく、結果も十分な一致が得られていない。ミネラル摂取量とサルコペニアとの関連を検討した研究をまとめたメタ・アナリシスでも、検討したミネラルにそれぞれ一つずつ研究が存在した程度で、結論を下すには十分ではなかった⁷⁷⁾。

また、加齢に伴い、血漿ホモシステイン濃度は上昇し、この血中濃度の上昇は多様な疾患発症との関連が報告されている。また、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、葉酸は、いずれが欠乏してもホモシステインが上昇する⁷⁸⁾。しかしながら、これら栄養素とフレイルやADL障害の独立した要因か否かについては、いまだ十分な科学的根拠が得られていない⁷⁹⁻⁸¹⁾。

4 認知機能低下及び認知症と栄養との関連

血管性の認知症のみならず、アルツハイマー病の発症についても、生活習慣及び生活習慣病と強い関連があることが指摘され始めている⁸²⁾。今回は、代表的な栄養素と認知機能低下、認知症発症との関係を検討したが、以下に示すように、各栄養素との関係は発症予防を目的とした目標量を示すほど十分な証拠は今のところなく、文献的考察をするに留めた。

4-1 葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂

ホモシステインは、必須アミノ酸メチオニンの代謝過程で生成され、その代謝には、葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂が関与し、いずれのビタミンが欠乏しても血中ホモシステイン濃度は上昇する。ホモシステインは、血管への影響の他、神経毒性が指摘されており、長らく血管性認知症やアルツハイマー病との関連が指摘されてきた。認知症患者では血中ホモシステイン濃度が高く、血管性認知症患者ではアルツハイマー病患者よりもホモシステイン値が高いとするメタ・アナリシスがある他⁸³⁾、ホモシステイン血中濃度の高値と認知機能低下、認知症発症との関連の可能性もあることもメタ・アナリシスによって支持されている^{84,85)}。

一方、ビタミンB₁₂や葉酸と認知機能との関連は、これらのビタミン欠乏により上昇するホモシステイン濃度との関連で調査・研究が進められてきた。横断研究、症例対照研究では認知症とこれらのビタミン濃度との関連が種々報告されてきたが、一定の関連性を見いだすには至っていない。さらに、これらのビタミンによる介入研究も幾つか実施され、メタ・アナリシスも幾つか報告されている。しかしながら、葉酸⁸⁶⁻⁹¹⁾やビタミンB₁₂による介入^{90,91)}ともに認知機能に対して有意な効果は認められていない。

4-2 n-3 系脂肪酸

前向き観察研究では、主に魚類由来長鎖 n-3 系脂肪酸の摂取量が少ないと認知機能の低下や認知症発症に關与するとの報告が存在する^{92,93)}。その一方で、關連を認めないとする報告も複数存在する^{94,95)}。介入研究は限られているが、現時点で確認された三つの試験の全てにおいて認知機能低下抑制効果などの介入効果は認められていない^{96,97)}。

また、既にアルツハイマー病の診断を受けている者を対象とした無作為化割付比較試験 (RCT) の結果をまとめたメタ・アナリシスでは、アルツハイマー病の認知機能・日常生活機能・精神症状に対して n-3 系脂肪酸の効果は認められていない⁹⁸⁾。

4-3 ビタミン D

血中ビタミン D 濃度と認知機能低下との關連を検討した前向きコホート研究をまとめたシステマティック・レビューでは、血中ビタミン D 濃度の低値は認知機能低下のリスクであると結論したものもあるが⁹⁹⁾、その後、關連を否定するコホート研究が複数報告されている^{100,101)}。

また、アルツハイマー病を対象とした七つの症例対照研究のメタ・アナリシスでは、認知機能が正常な者と比較し、アルツハイマー病患者では、血清 25-ヒドロキシビタミン D 濃度が有意に低値であった¹⁰²⁾。認知症の発症に關する七つのコホート研究のシステマティック・レビューでは、血中ビタミン D 濃度が 35 ng/mL までの範囲では、ビタミン D の血中濃度が高い方が認知症の発症リスクが低くなるが、それ以上の血中濃度では、明確な關連を見いだせないとされた¹⁰³⁾。

このように、ビタミン D 摂取量の不足が認知機能低下と關連する可能性はあるものの、摂取量の増加が認知症の発症予防になるとする根拠はない。

4-4 ビタミン E、ビタミン C

抗酸化機能を有する栄養素と認知機能並びに認知症との關連も注目されており、主にビタミン E 及びビタミン C との關連を検討した観察研究が多く報告されている。ビタミン C と認知機能に關するシステマティック・レビューの結果では、認知機能正常者では、低下者と比較し、血中ビタミン C 濃度が高値である傾向があるものの、ビタミン C 濃度と認知機能の間に相関は認められなかった¹⁰⁴⁾。

ビタミン E 及びビタミン C の摂取と認知症発症予防の効果については、通常の食品を用いた検討の他、サプリメントを用いた検討も行われてきた。これらのビタミンの単独又は複合摂取は、認知症発症に対して予防的に作用するとの報告がある一方で、無効とする報告も存在する¹⁰⁴⁻¹⁰⁹⁾。効果があるとする研究の中には、十分量のビタミン E とビタミン C を併用した場合に、より強い予防効果があり、単独では無効又は効果が減弱するという観察研究の結果がある^{104,105)}。このように、ビタミン E 及びビタミン C の摂取と認知症発症予防の一致した結果が得られていない状況にある。

5 その他留意すべき栄養素

5-1 ビタミン B₁₂

高齢者では、加齢による体内ビタミン B₁₂ 貯蔵量の減少に加え、食品たんぱく質に結合したビタミン B₁₂ の吸収不良によるビタミン B₁₂ の栄養状態の低下と神経障害の関連が報告されている¹¹⁰⁾。一方で、胃酸分泌量は低下していても内因子は十分量分泌されており、遊離型のビタミン B₁₂ の吸収率は低下しないことが報告されている¹¹¹⁾。介入研究の結果としては、ビタミン B₁₂ が欠乏状態の高齢者に、遊離型ビタミン B₁₂ 強化食品やビタミン B₁₂ を含むサプリメントを数か月間摂取させると、ビタミン B₁₂ の栄養状態が改善されることが報告¹¹²⁾ されている。

6 今後の課題

サルコペニア及びフレイルの発症予防並びに重症化予防に対するたんぱく質及びアミノ酸摂取の効果は、レジスタンス運動との併用により高まるとの報告が蓄積してきている。しかし、どれほどの摂取量が必要不可欠であるかなど、量的な知見はまだ不十分である。また、同化抵抗性に対する対策もなお不明であり、今後の研究が待たれる。さらにはビタミン、ミネラル等のサルコペニア及びフレイルに対する関与や介入効果に関しても、更なるデータの蓄積が必要である。

認知症発症と栄養素との関連も上記のとおりいずれも結論に至っておらず、観察研究、介入研究ともに、今後更なる科学的根拠の蓄積が必要である。また、認知症患者の認知機能障害の進行（重症化予防）に対する栄養素摂取の効果についても、エビデンスの蓄積が必要である。

7 高齢者における食事摂取基準（再掲）

高齢者における食事摂取基準を表 4～7 のとおり設定した。

表4 高齢者（65～74歳）の推定エネルギー必要量（再掲）

| 身体活動レベル | 男性 | | | 女性 | | |
|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | I | II | III | I | II | III |
| エネルギー (kcal/日) | 2,050 | 2,400 | 2,750 | 1,550 | 1,850 | 2,100 |

表5 高齢者（65～74歳）の食事摂取基準（再掲）

| 栄養素 | 男性 | | | | | 女性 | | | | | | |
|----------------------------|----------------|------------------------------|-----|--------------|--------------------|--------------------|---------|-----|-------|--------------------|----------|---------|
| | 推定平均必要量 | 推奨量 | 目安量 | 耐容上限量 | 目標量 | 推定平均必要量 | 推奨量 | 目安量 | 耐容上限量 | 目標量 | | |
| たんぱく質 (g/日) ¹ | 50 | 60 | — | — | — | 40 | 50 | — | — | — | | |
| (% エネルギー) | — | — | — | — | 15～20 ² | — | — | — | — | 15～20 ² | | |
| 脂質 | 脂質 (% エネルギー) | — | — | — | — | 20～30 ² | — | — | — | 20～30 ² | | |
| | 飽和脂肪酸(%エネルギー) | — | — | — | — | 7以下 ² | — | — | — | 7以下 ² | | |
| | n-6系脂肪酸 (g/日) | — | — | 9 | — | — | — | 8 | — | — | | |
| | n-3系脂肪酸 (g/日) | — | — | 2.2 | — | — | — | 2.0 | — | — | | |
| 炭水化物 | 炭水化物 (% エネルギー) | — | — | — | — | 50～65 ² | — | — | — | 50～65 ² | | |
| | 食物繊維 (g/日) | — | — | — | — | 20以上 | — | — | — | 17以上 | | |
| ビタミン | 脂溶性 | ビタミンA (μgRAE/日) ³ | 600 | 850 | — | 2,700 | — | 500 | 700 | — | 2,700 | — |
| | | ビタミンD (μg/日) | — | — | 8.5 | 100 | — | — | — | 8.5 | 100 | — |
| | | ビタミンE (mg/日) ⁴ | — | — | 7.0 | 850 | — | — | — | 6.5 | 650 | — |
| | | ビタミンK (μg/日) | — | — | 150 | — | — | — | — | 150 | — | — |
| | 水溶性 | ビタミンB ₁ (mg/日) | 1.1 | 1.3 | — | — | — | 0.9 | 1.1 | — | — | — |
| | | ビタミンB ₂ (mg/日) | 1.2 | 1.5 | — | — | — | 1.0 | 1.2 | — | — | — |
| | | ナイアシン (mgNE/日) ⁵ | 12 | 14 | — | 300 (80) | — | 9 | 11 | — | 250 (65) | — |
| | | ビタミンB ₆ (mg/日) | 1.1 | 1.4 | — | 50 | — | 1.0 | 1.1 | — | 40 | — |
| | | ビタミンB ₁₂ (μg/日) | 2.0 | 2.4 | — | — | — | 2.0 | 2.4 | — | — | — |
| | | 葉酸 (μg/日) | 200 | 240 | — | 900 | — | 200 | 240 | — | 900 | — |
| | | パントテン酸 (mg/日) | — | — | 6 | — | — | — | — | 5 | — | — |
| | | ビオチン (μg/日) | — | — | 50 | — | — | — | — | 50 | — | — |
| | | ビタミンC (mg/日) | 80 | 100 | — | — | — | 80 | 100 | — | — | — |
| | | ミネラル | 多量 | ナトリウム (mg/日) | 600 | — | — | — | — | 600 | — | — |
| (食塩相当量) (g/日) | 1.5 | | | — | — | — | 7.5未満 | 1.5 | — | — | 6.5未満 | |
| カリウム (mg/日) | — | | | — | 2,500 | — | 3,000以上 | — | — | 2,000 | — | 2,600以上 |
| カルシウム (mg/日) | 600 | | | 750 | — | 2,500 | — | 550 | 650 | — | 2,500 | — |
| マグネシウム (mg/日) ⁶ | 290 | | | 350 | — | — | — | 230 | 280 | — | — | — |
| リン (mg/日) | — | | — | 1,000 | 3,000 | — | — | — | 800 | 3,000 | — | |
| 微量 | 鉄 (mg/日) | | 6.0 | 7.5 | — | 50 | — | 5.0 | 6.0 | — | 40 | — |
| | 亜鉛 (mg/日) | | 9 | 11 | — | 40 | — | 7 | 8 | — | 35 | — |
| | 銅 (mg/日) | | 0.7 | 0.9 | — | 7 | — | 0.6 | 0.7 | — | 7 | — |
| | マンガン (mg/日) | | — | — | 4.0 | 11 | — | — | — | 3.5 | 11 | — |
| | ヨウ素 (μg/日) | 95 | 130 | — | 3,000 | — | 95 | 130 | — | 3,000 | — | |
| セレン (μg/日) | 25 | 30 | — | 450 | — | 20 | 25 | — | 350 | — | | |
| クロム (μg/日) | — | — | 10 | 500 | — | — | — | 10 | 500 | — | | |
| モリブデン (μg/日) | 20 | 30 | — | 600 | — | 20 | 25 | — | 500 | — | | |

¹ 65歳以上の高齢者について、フレイル予防を目的とした量を定めることは難しいが、身長・体重が参照体位に比べて小さい者や、特に75歳以上であって加齢に伴い身体活動量が大きく低下した者など、必要エネルギー摂取量が低い者では、下限が推奨量を下回る場合があり得る。この場合でも、下限は推奨量以上とすることが望ましい。

² 範囲に関しては、おおむねの値を示したものであり、弾力的に運用すること。

³ 推定平均必要量、推奨量はプロビタミンAカロテノイドを含む。耐容上限量は、プロビタミンAカロテノイドを含まない。

⁴ α-トコフェロールについて算定した。α-トコフェロール以外のビタミンEは含んでいない。

⁵ 耐容上限量はニコチンアミドの重量 (mg/日)、()内はニコチン酸の重量 (mg/日)。

⁶ 通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350mg/日とした。通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定しない。

表6 高齢者（75歳以上）の推定エネルギー必要量（再掲）¹

| 身体活動レベル | 男性 | | | 女性 | | |
|----------------|-------|-------|-----|-------|-------|-----|
| | I | II | III | I | II | III |
| エネルギー (kcal/日) | 1,800 | 2,100 | — | 1,400 | 1,650 | — |

¹ レベルIIは自立している者、レベルIは自宅にいてほとんど外出しない者に相当する。レベルIは高齢者施設で自立に近い状態で過ごしている者にも適用できる値である。

表7 高齢者（75歳以上）の食事摂取基準（再掲）

| 栄養素 | | 男性 | | | | | 女性 | | | | | |
|---------------|--------------------|------------------------------|-----|-----|-------|--------------------|---------|-----|-----|-------|--------------------|---------|
| | | 推定平均必要量 | 推奨量 | 目安量 | 耐容上限量 | 目標量 | 推定平均必要量 | 推奨量 | 目安量 | 耐容上限量 | 目標量 | |
| たんぱく質 | (g/日) ¹ | 50 | 60 | — | — | — | 40 | 50 | — | — | — | |
| | (% エネルギー) | — | — | — | — | 15~20 ² | — | — | — | — | 15~20 ² | |
| 脂質 | 脂質 (% エネルギー) | — | — | — | — | 20~30 ² | — | — | — | — | 20~30 ² | |
| | 飽和脂肪酸(%エネルギー) | — | — | — | — | 7以下 ² | — | — | — | — | 7以下 ² | |
| | n-6系脂肪酸 (g/日) | — | — | 8 | — | — | — | — | 7 | — | — | |
| | n-3系脂肪酸 (g/日) | — | — | 2.1 | — | — | — | — | 1.8 | — | — | |
| 炭水化物 | 炭水化物 (% エネルギー) | — | — | — | — | 50~65 ² | — | — | — | — | 50~65 ² | |
| | 食物繊維 (g/日) | — | — | — | — | 20以上 | — | — | — | — | 17以上 | |
| ビタミン | 脂溶性 | ビタミンA (μgRAE/日) ³ | 550 | 800 | — | 2,700 | — | 450 | 650 | — | 2,700 | — |
| | | ビタミンD (μg/日) | — | — | 8.5 | 100 | — | — | — | 8.5 | 100 | — |
| | | ビタミンE (mg/日) ⁴ | — | — | 6.5 | 750 | — | — | — | 6.5 | 650 | — |
| | | ビタミンK (μg/日) | — | — | 150 | — | — | — | — | 150 | — | — |
| | 水溶性 | ビタミンB ₁ (mg/日) | 1.0 | 1.2 | — | — | — | 0.8 | 0.9 | — | — | — |
| | | ビタミンB ₂ (mg/日) | 1.1 | 1.3 | — | — | — | 0.9 | 1.0 | — | — | — |
| | | ナイアシン (mgNE/日) ⁵ | 11 | 13 | — | 300 (75) | — | 9 | 10 | — | 250 (60) | — |
| | | ビタミンB ₆ (mg/日) | 1.1 | 1.4 | — | 50 | — | 1.0 | 1.1 | — | 40 | — |
| | | ビタミンB ₁₂ (μg/日) | 2.0 | 2.4 | — | — | — | 2.0 | 2.4 | — | — | — |
| | | 葉酸 (μg/日) | 200 | 240 | — | 900 | — | 200 | 240 | — | 900 | — |
| | | パントテン酸 (mg/日) | — | — | 6 | — | — | — | — | 5 | — | — |
| | | ビオチン (μg/日) | — | — | 50 | — | — | — | — | 50 | — | — |
| | ビタミンC (mg/日) | 80 | 100 | — | — | — | 80 | 100 | — | — | — | |
| | ミネラル | ナトリウム (mg/日) | 600 | — | — | — | — | 600 | — | — | — | — |
| (食塩相当量) (g/日) | | | 1.5 | — | — | — | 7.5未満 | 1.5 | — | — | 6.5未満 | |
| 多量 | | カリウム (mg/日) | — | — | 2,500 | — | 3,000以上 | — | — | 2,000 | — | 2,600以上 |
| | | カルシウム (mg/日) | 600 | 700 | — | 2,500 | — | 500 | 600 | — | 2,500 | — |
| | | マグネシウム (mg/日) ⁶ | 270 | 320 | — | — | — | 220 | 260 | — | — | — |
| | | リン (mg/日) | — | — | 1,000 | 3,000 | — | — | — | 800 | 3,000 | — |
| 微量 | | 鉄 (mg/日) | 6.0 | 7.0 | — | 50 | — | 5.0 | 6.0 | — | 40 | — |
| | | 亜鉛 (mg/日) | 9 | 10 | — | 40 | — | 6 | 8 | — | 30 | — |
| | | 銅 (mg/日) | 0.7 | 0.8 | — | 7 | — | 0.6 | 0.7 | — | 7 | — |
| | | マンガン (mg/日) | — | — | 4.0 | 11 | — | — | — | 3.5 | 11 | — |
| | | ヨウ素 (μg/日) | 95 | 130 | — | 3,000 | — | 95 | 130 | — | 3,000 | — |
| | | セレン (μg/日) | 25 | 30 | — | 400 | — | 20 | 25 | — | 350 | — |
| クロム (μg/日) | — | — | 10 | 500 | — | — | — | 10 | 500 | — | | |
| モリブデン (μg/日) | 20 | 25 | — | 600 | — | 20 | 25 | — | 500 | — | | |

¹ 65歳以上の高齢者について、フレイル予防を目的とした量を定めることは難しいが、身長・体重が参照体位に比べて小さい者や、特に75歳以上であって加齢に伴い身体活動量が大きく低下した者など、必要エネルギー摂取量が低い者では、下限が推奨量を下回る場合があり得る。この場合でも、下限は推奨量以上とすることが望ましい。

² 範囲に関しては、おおむねの値を示したものであり、弾力的に運用すること。

³ 推定平均必要量、推奨量はプロビタミンAカロテノイドを含む。耐容上限量は、プロビタミンAカロテノイドを含まない。

⁴ α-トコフェロールについて算定した。α-トコフェロール以外のビタミンEは含んでいない。

⁵ 耐容上限量は、ニコチンアミドの重量 (mg/日)、()内はニコチン酸の重量 (mg/日)。

⁶ 通常の食品以外からの摂取量の耐容上限量は、成人の場合 350mg/日とした。通常の食品からの摂取の場合、耐容上限量は設定しない。

参考文献

- 1) 内閣府. 平成 29 年度版高齢社会白書, 2017.
http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/html/gaiyou/sl_1.html2
超高齢社会における虚弱の評価と介入の重要性. 医事新報 2012; **4599**: 27-31.
- 2) 朝田 隆. 厚生労働省補助金 認知症対策総合研究事業 (報告書). 都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成 25 年 (2013 年) 3 月.
http://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf
- 3) Keys A, Taylor HL, Grande F. Basal metabolism and age of adult man. *Metabolism* 1973; **22**: 579-87.
- 4) Henry CJ. Mechanisms of changes in basal metabolism during ageing. *Eur J Clin Nutr* 2000; **54**: S77-91.
- 5) Klausen B, Toubro S, Astrup A. Age and sex effects on energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1997; **65**: 895-907.
- 6) Poehlman ET, Goran MI, Gardner AW, *et al.* Determinants of decline in resting metabolic rate in aging females. *Am J Physiol* 1993; **264**: E450-5.
- 7) Poehlman ET. Energy expenditure and requirements in aging humans. *J Nutr* 1992; **122**: 2057-65.
- 8) Roberts SB, Dallal GE. Energy requirements and aging. *Public Health Nutr* 2005; **8**: 1028-36.
- 9) Bolster DR, Jefferson LS, Kimball SR. Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling. *Proc Nutr Soc* 2004; **63**: 351-6.
- 10) Rennie MJ. Anabolic resistance: the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl Physiol Nutr Metab* 2009; **34**: 377-81.
- 11) Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr* 2003; **78**: 250-8.
- 12) Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, *et al.* A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; **291**: E381-7.
- 13) Anthony JC, Yoshizawa F, Anthony TG, *et al.* Leucine stimulates translation initiation in skeletal muscle of postabsorptive rats via a rapamycin-sensitive pathway. *J Nutr* 2000; **130**: 2413-9.
- 14) Drummond MJ, Dreyer HC, Fry CS, *et al.* Nutritional and contractile regulation of human skeletal muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *J Appl Physiol* 2009; **106**: 1374-84.
- 15) Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, *et al.* The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; **85**: 4481-90.

- 16) Izawa S, Enoki H, Hirakawa Y, *et al.* Lack of body weight measurement is associated with mortality and hospitalization in community-dwelling frail elderly. *Clin Nutr* 2007; **26**: 764-70.
- 17) Enoki H, Kuzuya M, Masuda Y, *et al.* Anthropometric measurements of mid-upper arm as a mortality predictor for community-dwelling Japanese elderly: the Nagoya Longitudinal Study of Frail Elderly (NLS-FE). *Clin Nutr* 2007; **26**: 597-604.
- 18) 葛谷雅文. 低栄養, 新老年医学 第3版, 大内 尉, 秋山弘子 (編). 低栄養, 東京大学出版, 2010 ; 579-90.
- 19) Hildrum B, Mykletun A, Dahl AA, *et al.* Metabolic syndrome and risk of mortality in middleaged versus elderly individuals: the Nord-Trondelag Health Study (HUNT). *Diabetologia* 2009; **52**: 583-90.
- 20) Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, *et al.* Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; **370**: 1829-39.
- 21) Tamakoshi A, Yatsuya H, Lin Y, *et al.* BMI and all-cause mortality among Japanese older adults: findings from the Japan collaborative cohort study. *Obesity* 2010; **18**: 362-9.
- 22) Blaum CS, Xue QL, Michelon E, *et al.* The association between obesity and the frailty syndrome in older women: the Women's Health and Aging Studies. *J Am Geriatr Soc* **53** : 927-34, 2005
- 23) Hubbard RE, Lang IA, Llewellyn DJ, *et al.* Frailty, body mass index, and abdominal obesity in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; **65**: 377-81.
- 24) Ferriolli E, Pessanha FPADS, Moreira VG, *et al.* Body composition and frailty profiles in Brazilian older people: Frailty in Brazilian older people study-FIBRA-BR. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; **71**: 99-104.
- 25) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 2009; **46**: 279-85.
- 26) Kuzuya M. Process of physical disability among older adults - Contribution of frailty in the super-aged society. *Nagoya J Med Sci* 2012; **74**: 31-7.
- 27) 厚生労働省 : 平成 22 年国民生活基礎調査, 2011.
- 28) Fried LP, Tangen CM, Walston J, *et al.* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M146-56.
- 29) Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr* 1989; **50**: 1231-3.
- 30) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Aging* 2010; **39**: 412-23.
- 31) Chen LK, Liu LK, Woo J, *et al.* Sarcopenia in Asia: consensus report of the Asian Working Group for Sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2014; **5**: 95-101.
- 32) Xue QL, Bandeen-Roche K, Varadhan R, *et al.* Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2008; **63**: 984-90.

- 33) Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, *et al.* Health ABC Study. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008; **87**: 150-5.
- 34) Bartali B, Frongillo EA, Stipanuk MH, *et al.* Protein intake and muscle strength in older persons: does inflammation matter? *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**: 480-4.
- 35) Nanri H, Yamada Y, Yoshida T, *et al.* Sex Difference in the Association Between Protein Intake and Frailty: Assessed Using the Kihon Checklist Indexes Among Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2018; **19**: 801-5.
- 36) Kobayashi S, Asakura K, Suga H, *et al.* High protein intake is associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J* 2013; **12**: 164.
- 37) Rahi B, Colombet Z, Gonzalez-Colaço Harmand M, *et al.* Higher protein but not energy intake is associated with a lower prevalence of frailty among community-dwelling older adults in the French Three-City Cohort. *J Am Med Dir Assoc* 2016; **17**: 672.e7-11.
- 38) Beasley JM, LaCroix AZ, Neuhaus ML, *et al.* Protein intake and incident frailty in the Women's Health Initiative observational study. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 1063-71.
- 39) Sandoval-Insausti H, Pérez-Tasigchana RF, López-García E, *et al.* Macronutrients intake and incident frailty in older adults: A prospective cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016; **71**: 1329-34.
- 40) Coelho-Júnior HJ, Rodrigues B, Uchida M, *et al.* Low protein intake is associated with frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2018; **10**: E1334.
- 41) Mitchell CJ, Milan AM, Mitchell SM, *et al.* The effects of dietary protein intake on appendicular lean mass and muscle function in elderly men: a 10-wk randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2017; **106**: 1375-83.
- 42) Tieland M, Franssen R, Dullemeijer C, *et al.* The impact of dietary protein or amino acid supplementation on muscle mass and strength in elderly people: individual participant data and meta-analysis of RCT's. *J Nutr Health Aging* 2017; **21**: 994-1001.
- 43) Ten Haaf DSM, Nuijten MAH, Maessen MFH, *et al.* Effects of protein supplementation on lean body mass, muscle strength, and physical performance in nonfrail community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2018; **108**: 1043-59.
- 44) Liao CD, Tsao JY, Wu YT, *et al.* Effects of protein supplementation combined with resistance exercise on body composition and physical function in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2017; **106**: 1078-109.
- 45) Walrand S, Short KR, Bigelow ML, *et al.* Functional impact of high protein intake on healthy elderly people. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; **295**: E921-8.
- 46) Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, *et al.* The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2003; **138**: 460-7.

- 47) Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, *et al.* The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; **56**: M373-80.
- 48) Pennings B, Koopman R, Beelen M, *et al.* Exercising before protein intake allows for greater use of dietary protein-derived amino acids for de novo muscle protein synthesis in both young and elderly men. *Am J Clin Nutr* 2011; **93**: 322-31.
- 49) Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, *et al.* Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 451-6.
- 50) Drummond MJ, Dreyer HC, Pennings B, *et al.* Skeletal muscle protein anabolic response to resistance exercise and essential amino acids is delayed with aging. *J Appl Physiol* 2008; **104**: 1452-61.
- 51) Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; **12**: 86-90.
- 52) Ishikawa-Takata K, Takimoto H. Current protein and amino acid intakes among Japanese people: Analysis of the 2012 National Health and Nutrition Survey. *Geriatr Gerontol Int* 2018; **18**: 723-31.
- 53) Gerdhem P, Ringsberg KA, Obrant KJ, *et al.* Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based OPRA Study of Elderly Women. *Osteoporos Int* 2005; **16**: 1425-31.
- 54) Wicherts IS, van Schoor NM, Boeke AJ, *et al.* Vitamin D status predicts physical performance and its decline in older persons. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2058-65.
- 55) Annweiler C, Beauchet O, Berrut G, *et al.* Is there an association between serum 25-hydroxyvitamin D concentration and muscle strength among older women? Results from baseline assessment of the EPIDOS study. *J Nutr Health Aging* 2009; **13**: 893-8.
- 56) Stewart JW, Alekel DL, Ritland LM, *et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D is related to indicators of overall physical fitness in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2009; **16**: 1093-101.
- 57) Annweiler C, Henni S, Walrand S, *et al.* Vitamin D and walking speed in older adults: Systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; **106**: 8-25.
- 58) Ensrud KE, Ewing SK, Fredman L, *et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; **95**: 5266-73.
- 59) Vaes AMM, Brouwer-Brolsma EM, Toussaint N, *et al.* The association between 25-hydroxyvitamin D concentration, physical performance and frailty status in older adults. *Eur J Nutr* 2019; **58**: 1173-81.
- 60) Ensrud KE, Blackwell TL, Cauley JA, *et al.*; Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures in men study. *J Am Geriatr Soc* 2011; **59**: 101-6.
- 61) Zhou J, Huang P, Liu P, *et al.* Association of vitamin D deficiency and frailty: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2016; **94**: 70-76.
- 62) Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, *et al.* Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; **18**: 343-51.

- 63) Bunout D, Barrera G, Leiva L, *et al.* Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol* 2006; **41**: 746-52.
- 64) Lips P, Binkley N, Pfeifer M, *et al.* Once-weekly dose of 8400 IU vitamin D (3) compared with placebo: effects on neuromuscular function and tolerability in older adults with vitamin D insufficiency. *Am J Clin Nutr* 2010; **91**: 985-91.
- 65) Zhu K, Austin N, Devine A, *et al.* A randomized controlled trial of the effects of vitamin D on muscle strength and mobility in older women with vitamin D insufficiency. *J Am Geriatr Soc* 2010; **58**: 2063-8.
- 66) Kenny AM, Biskup B, Robbins B, *et al.* Effects of vitamin D supplementation on strength, physical function, and health perception in older, community-dwelling men. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: 1762-7.
- 67) Brunner RL, Cochrane B, Jackson RD, *et al.* Calcium, vitamin D supplementation, and physical function in the Women's Health Initiative. *J Am Diet Assoc* 2008; **108**: 1472-9.
- 68) Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, *et al.* Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2012; **27**: 170-6.
- 69) Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, *et al.* Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2011; **22**: 859-71.
- 70) Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, *et al.* Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD007146.
- 71) Cameron ID, Gillespie LD, Robertson MC, *et al.* Interventions for preventing falls in older people in care facilities and hospitals. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **12**: CD005465.
- 72) Rosendahl-Riise H, Spielau U, Ranhoff AH, *et al.* Vitamin D supplementation and its influence on muscle strength and mobility in community-dwelling older persons: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet* 2017; **30**: 3-15.
- 73) Verschueren SM, Bogaerts A, Delecluse C, *et al.* The effects of whole-body vibration training and vitamin D supplementation on muscle strength, muscle mass, and bone density in institutionalized elderly women: a 6-month randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res* 2011; **26**: 42-9.
- 74) Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2004; **80**: S1678-88.
- 75) Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, *et al.* Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* 2007; **2**: 377-87
- 76) Hutchins-Wiese HL, Kleppinger A, Annis K, *et al.* The impact of supplemental n-3 long chain polyunsaturated fatty acids and dietary antioxidants on physical performance in postmenopausal women. *J Nutr Health Aging* 2013; **17**: 76-80.

- 77) van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, *et al.* Minerals and sarcopenia; The role of calcium, iron, magnesium, phosphorus, potassium, selenium, sodium, and zinc on muscle mass, muscle strength, and physical performance in older adults: A systematic review. *J Am Med Dir Assoc* 2018; **19**: 6-11.e3.
- 78) Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: studies from the Framingham cohorts. *J Nutr* 2006; **136**: S1726-30.
- 79) Labonte M, Dionne IJ, Bouchard DR, *et al.* Effects of antioxidant supplements combined with resistance exercise on gains in fat-free mass in healthy elderly subjects: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2008; **56**: 1766-8.
- 80) Semba RD, Bartali B, Zhou J, *et al.* Low serum micronutrient concentrations predict frailty among older women living in the community. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; **61**: 594-9.
- 81) Chin A, Paw MJ, de Jong N, *et al.* Physical exercise or micronutrient supplementation for the wellbeing of the frail elderly? A randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 2002; **36**: 126-31.
- 82) Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011; **10**: 819-28.
- 83) Ho RC, Cheung MW, Fu E, *et al.* Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011; **19**: 607-17.
- 84) Smith AD. The worldwide challenge of the dementias: a role for B vitamins and homocysteine? *Food Nutr Bull* 2008; **29**: S143-72.
- 85) Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, *et al.* Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2014; **14**:643.
- 86) Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD004514.
- 87) Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007; **369**: 208-16.
- 88) Connelly PJ, Prentice NP, Cousland G, *et al.* A randomised double-blind placebo-controlled trial of folic acid supplementation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; **23**: 155-60.
- 89) Malouf R, Areosa Sastre A. Vitamin B12 for cognition. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 3: CD004326.
- 90) Balk EM, Raman G, Tatsioni A, *et al.* Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; **167**: 21-30.
- 91) Doets EL, van Wijngaarden JP, Szczecińska A, *et al.* Vitamin B12 intake and status and cognitive function in elderly people. *Epidemiol Rev* 2013; **35**: 2-21.
- 92) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; **60**: 940-6.

- 93) Kesse-Guyot E, Peneau S, Ferry M, *et al.* Thirteen-year prospective study between fish consumption, long-chain n-3 fatty acids intakes and cognitive function. *J Nutr Health Aging* 2011; **15**: 115-20.
- 94) Morris MC, Evans DA, Tangney CC, *et al.* Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; **62**: 1849-53.
- 95) Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol* 2009; **5**: 140-52.
- 96) Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **6**: CD005379.
- 97) Andrieu S, Guyonnet S, Coley N, *et al.* Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; **16**: 377-89.
- 98) Burckhardt M, Herke M, Wustmann T, *et al.* Omega-3 fatty acids for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **4**: CD009002. doi: 10.1002/ 14651858.
- 99) van der Schaft J, Koek HL, Dijkstra E, *et al.* The association between vitamin D and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013; **12**: 1013-23.
- 100) Schneider ALC, Zhao D, Lutsey PL, *et al.* Serum vitamin D concentrations and cognitive change over 20 years: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *Neuroepidemiology* 2018; **51**: 131-7.
- 101) Schneider AL, Lutsey PL, Alonso A, *et al.* Vitamin D and cognitive function and dementia risk in a biracial cohort: the ARIC Brain MRI Study. *Eur J Neurol* 2014; **21**: 1211-8, e69-70.
- 102) Annweiler C, Llewellyn DJ, Beauchet O. Low serum vitamin D concentrations in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2013; **33**: 659-74.
- 103) Jayedi A, Rashidy-Pour A, Shab-Bidar S. Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis of dose-response. *Nutr Neurosci* 2018; **15**: 1-10.
- 104) Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, *et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; **61**: 82-8.
- 105) Grodstein F, Chen J, Willett WC. High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr* 2003; **77**: 975-84.
- 106) Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ, *et al.* Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; **67**: 819-25.
- 107) Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, *et al.* Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; **60**: 203-8.
- 108) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, *et al.* Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; **287**: 3230-7.
- 109) Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, *et al.* Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; **287**: 3223-9.

- 110) Clarke R, Briks J, Nexo E, *et al.* Low vitamin B-12 status and risk of cognitive decline in older adults. *Am J Clin Nutr* 2007; **86**: 1384-91.
- 111) McEvoy A W, Fenwick JD, Boddy K, *et al.* Vitamin B₁₂ absorption from the gut does not decline with age in normal elderly humans. *Age Ageing* 1982; **11**: 180-3.
- 112) Blacher J, Czernichow S, Raphael M, *et al.* Very low oral doses of vitamin B-12 increase serum concentrations in elderly subjects with food-bound vitamin B-12 malabsorption. *J Nutr* 2007; **137**: 373-8.