

Artículo

Enfoque terapéutico global de la sarcopenia

R. Burgos Peláez

Unidad de Nutrición Clínica. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Resumen

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular esquelética asociada al envejecimiento, y contribuye en gran medida a la discapacidad y la pérdida de independencia del anciano. En su etiopatogenia se incluyen diversos mecanismos tanto intrínsecos del propio músculo como cambios a nivel del sistema nervioso central, además de factores hormonales y de estilo de vida. Diversas hormonas y citoquinas afectan la función y la masa muscular. La reducción de testosterona y estrógenos que acompaña la vejez aceleran la pérdida de masa muscular. La hormona de crecimiento también se ha implicado en la pérdida de masa magra corporal. Aunque la sarcopenia no revierte completamente con el ejercicio, la inactividad física acelera la pérdida de la masa muscular. El diagnóstico de sarcopenia está dificultado por la falta de disponibilidad de los métodos más fiables para medir la masa muscular. Se han ensayado diversas estrategias para su tratamiento: tratamiento sustitutivo con testosterona / otros andrógenos anabolizantes, estrógenos en mujeres, hormona de crecimiento, tratamiento nutricional y ejercicio físico. De todas las alternativas terapéuticas, sólo el ejercicio físico de resistencia ha demostrado su eficacia en incrementar la masa muscular esquelética, asociado o no a suplementación nutricional.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:51-60)

Palabras clave: *Sarcopenia, envejecimiento. Atrofia muscular.*

Introducción

La sarcopenia (del griego *sarx*, carne, y *penia*, pobreza) es la pérdida involuntaria de masa muscular esquelética que se produce con la edad avanzada¹. La masa muscular declina aproximadamente un 3-8% por década a partir de los 30 años, y esta tasa se acelera por

Correspondencia: Rosa Burgos Peláez
Unidad de Nutrición Clínica
Hospital Universitario de Bellvitge
Feixa Llarga s/n
08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
E-mail: rburgos@csub.scs.es

GLOBAL THERAPEUTIC APPROACH TO SARCOPENIA

Abstract

Sarcopenia is the loss of skeletal muscle mass that occurs with ageing, and is a major contributing factor to disability and loss of independence in the elderly. The etiopathogenesis involves a number of underlying mechanisms including intrinsic changes in the muscle and central nervous system, and hormonal and lifestyle factors. Many hormones and cytokines affect muscle mass and function. Reductions in testosterone and estrogens that accompany ageing appear to accelerate loss of muscle mass. Growth hormone has been hypothesised to contribute to loss of lean body mass. Although sarcopenia is not completely reversed with exercise, physical inactivity leads to accelerated muscle loss. The diagnosis of sarcopenia is difficult because the most reliable methods to measure muscle mass are not easily available. Various treatment strategies have been tested for combating the loss of muscle mass: testosterone replacement and other anabolic androgens for men, estrogen replacement in women, growth hormone replacement, nutritional treatment and physical training. Only high resistance exercise training has been effective in increasing muscle mass, with or without nutritional supplementation.

(*Nutr Hosp* 2006, 21:51-60)

Key words: *Sarcopenia. Ageing. Muscular atrophy.*

encima de los 60 años^{2,3}. Esta disminución de masa muscular provoca una disminución en la fuerza y la función muscular que están involucradas en la discapacidad del anciano⁴. La sarcopenia incrementa el riesgo de caídas, de fracturas y aumenta la vulnerabilidad a las lesiones, y consecuentemente puede ser causa de dependencia funcional y de discapacidad en el anciano. La sarcopenia se integra dentro del síndrome del anciano frágil, siendo uno de los principales factores de riesgo de discapacidad y de muerte en la población anciana. Además, la disminución de la masa muscular se acompaña de otros cambios en la composición corporal, como un incremento progresivo de la masa grasa. Estos cambios se han asociado a una mayor

resistencia a la insulina en el anciano, implicada en la etiopatogenia de la diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hiperlipidemia e hipertensión arterial en la población genéticamente susceptible.

Se han identificado diversos factores implicados en el desarrollo de la sarcopenia y que inciden sobre los cambios musculares asociados al envejecimiento⁵. Por un lado, existen factores genéticos, a pesar de que no están bien identificados. Por otro lado, el déficit de esteroides sexuales que se produce con el envejecimiento tiene un gran impacto en el trofismo tanto del músculo como del hueso⁶. El descenso de las hormonas gonadales va acompañado de una activación de mediadores inflamatorios que pueden actuar como citoquinas catabólicas para el músculo⁷. El déficit de hormona de crecimiento también está directamente implicado en la etiopatogenia de la sarcopenia, de forma sinérgica con el incremento de mediadores inflamatorios y con el déficit de hormonas gonadales. Las concentraciones de IGF-1 en ancianos predicen la presencia de sarcopenia de una manera inversa, actuando como un factor protector en hombres⁸. La pérdida de peso en el anciano exacerba la sarcopenia, produciendo una mayor pérdida de masa magra que de masa grasa, y en los pacientes que recuperan peso perdido, la recuperación suele ser a expensas de una mayor proporción de masa adiposa^{9,10}. No obstante, incluso sin mediar cambios en el peso, los estudios longitudinales muestran una pérdida progresiva de la masa muscular con el envejecimiento^{11,12}. La actividad física se relaciona de forma inversa e independiente con la masa libre de grasa corporal, sobre todo en mujeres¹¹⁻¹³. No obstante, la relación entre la actividad física espontánea y la masa muscular se ve dificultada por la relación entre la actividad física, el peso corporal, y la relación entre el sobrepeso y la conducta frente a la actividad física.

En el abordaje terapéutico de la sarcopenia se han ensayado diversas estrategias¹⁴, que incluyen:

1. Tratamiento sustitutivo con testosterona / otros anabolizantes.
2. Tratamiento sustitutivo con estrógenos.
3. Tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento humana (HGH).
4. Ejercicio físico de resistencia.
5. Tratamiento nutricional.
6. Intervenciones sobre citoquinas y función inmune.

Tratamiento sustitutivo con testosterona/otros anabolizantes

Testosterona

Las concentraciones bajas de testosterona se asocian con una menor masa libre de grasa, menor masa muscular esquelética apendicular y una menor fuerza en la extensión de la rodilla en varones hipogonadales comparados con controles sanos. Este hecho ha servido de argumento para utilizar el tratamiento sustitutivo con

testosterona en varones hipogonadales. En ancianos, las concentraciones de testosterona disminuyen progresivamente con la edad. Además, las cifras de SHBG se incrementan con la edad, por lo que la testosterona biodisponible es aun menor. La prevalencia de hipogonadismo es de 20% en hombres mayores de 60 años, cifra que puede llegar a un 50% en hombres mayores de 80 años.

En hombres jóvenes hipogonadales el tratamiento sustitutivo con testosterona se asocia con un incremento en la masa magra, una disminución en la masa grasa, un incremento en la fuerza muscular y en la síntesis proteica muscular¹⁵⁻¹⁸. Sin embargo, existe controversia acerca del efecto ergogénico del tratamiento con testosterona en varones eugonadales, y los cambios conseguidos en la composición corporal no siempre han ido seguidos de un incremento en la fuerza muscular¹⁹⁻²³. Además, algunos estudios que han utilizado dosis suprafisiológicas de testosterona en pacientes hipogonadales han obtenido resultados similares a los obtenidos con ejercicios de resistencia²⁴.

No obstante, en ancianos hay dudas acerca de la seguridad del tratamiento con testosterona, en concreto sobre el riesgo sobre la próstata y las enfermedades cardiovasculares. El anciano es más vulnerable a los efectos secundarios del tratamiento sustitutivo con testosterona. La testosterona puede inducir y exacerbar las apneas del sueño, incrementa la masa eritrocitaria, causa retención de fluidos transitoria, y puede producir ginecomastia. Además, la testosterona puede producir incremento del tamaño de tumores tanto benignos como malignos de próstata, siendo discutido su efecto sobre la carcinogénesis de próstata. Igualmente, es discutido si el tratamiento sustitutivo en pacientes hipogonadales incrementa el riesgo cardiovascular a través de su efecto sobre el metabolismo lipídico. En la tabla I se resumen algunos de los principales estudios randomizados y controlados que han utilizado el tratamiento con testosterona en varones de más de 65 años. La mayoría de los estudios han sido realizados en hombres hipogonadales, y los resultados muestran en algunos casos incrementos de la masa magra y disminución de la masa grasa, pero no siempre acompañados de beneficios funcionales. En un único estudio que incluyó pacientes eugonadales²⁰, los beneficios del tratamiento sobre la masa ósea se observaron únicamente en el grupo de pacientes con hipogonadismo. La forma de administración de la testosterona ha sido intramuscular en forma depot, transdérmica, o utilizando algún derivado apto para la administración oral (undecanoato de testosterona).

Los estudios que han demostrado un incremento en la fuerza muscular con el tratamiento sustitutivo con testosterona adolecen de problemas metodológicos como la falta de grupo control²⁵, utilización de dosis hormonales fijas sin realizar ajustes en la misma para mantener niveles circulantes de testosterona normales²⁶, o la inclusión de un número muy pequeño de pacientes sin poder descartar resultados debidos al aprendizaje o entrenamiento de los ejercicios²⁵.

Tabla I
Estudios con testosterona en varones. Efecto sobre parámetros de composición corporal y sobre la fuerza muscular

Referencia	Tipo de estudio	Edad (a)	Estado	Dosis de testosterona	Duración	Efectos observados
Brill, JCEM 2002	ERC, doble ciego	68	Hipogonadal	5 mg/d	4 sem	→ Fuerza → masa grasa → función sexual
Clague, Int J Androl'99	ERC, doble ciego	68	Hipogonadal comunidad	200 mg IM/ 2 semanas	12 sem	→ fuerza prensión → fuerza muslo
Wittert, J Gerontol'03	ERC, doble ciego	69	Hipogonadal comunidad	80 mg/12 h oral	12 meses	2% ↑ masa magra ↓ masa grasa → fuerza prensión y muslo
Kenny, J Gerontol'00	ERC, doble ciego	76	Hipogonadal	5 mg/d TTS	12 meses	→ fuerza ↓ pérdida de masa ósea
Snyder, JCEM'99	ERC, doble ciego	65	Hipogonadal/eugonadal	6 mg/d	36 meses	1,9 kg ↑ masa magra → fuerza muslo ↑ masa ósea lumbar pero no cadera en hipogonadales
Sih, JECM'97	ERC, doble ciego	68	Hipogonadal comunidad	200 mg IM/2 semanas	12 meses	10% ↑ fuerza prensión

ERC: ensayo clínico randomizado y controlado.

→: se mantiene sin cambios.

↑: aumenta.

↓: disminuye.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La suplementación con DHEA está siendo investigada como tratamiento de la sarcopenia. La DHEA se produce en el córtex adrenal y sirve como precursor de diversos esteroides sexuales. Las concentraciones de DHEA disminuyen progresivamente con la edad a partir de la tercera década de la vida, lo que ha motivado diversos estudios utilizando suplementación con DHEA para revertir los cambios fisiopatológicos asociados a la edad. La hipótesis es que la administración de DHEA puede incrementar la fuerza muscular incrementando la ratio testosterona circulante / cortisol.

Morales y cols.²⁷ administraron 100 mg de DHEA durante 6 meses a personas de 50-65 años, y obtuvieron un incremento en la masa magra y una disminución en la masa grasa, pero sólo se tradujo en un incremento moderado de la fuerza muscular en hombres, no en mujeres. Las concentraciones de testosterona se elevaron marcadamente pero sólo en las mujeres.

Percheron y cols.²⁸ realizaron un estudio randomizado controlado con placebo en el que administraron 50 mg/día de DHEA durante un año a personas de ambos sexos entre 60 y 80 años. Este grupo no consiguió reproducir los resultados del estudio anterior, y no se pudo demostrar un incremento en la masa magra mediante la medida del contenido de potasio corporal.

Oxandrolona

La oxandrolona es un esteroide androgénico con un potente efecto anabólico y que es apto para su utilización vía oral. Es resistente al metabolismo hepático, y este hecho le confiere su principal ventaja: menos hepatotoxicidad que otros andrógenos orales. Los efectos secundarios son leves y transitorios: discretas elevaciones en las transaminasas, y disminución de los niveles de HDL colesterol.

No hay estudios clínicos con oxandrolona en pacientes ancianos con sarcopenia, sin embargo se dispone de numerosos estudios en situaciones patológicas caquecizantes como el wasting syndrome asociado a la infección por VIH, patologías neuromusculares y otras enfermedades crónicas que cursan con pérdida de masa muscular²⁹, y de ellos se puede concluir que la oxandrolona incrementa la síntesis proteica en el músculo esquelético, aumenta la función muscular y los niveles de actividad física, incrementa la ingesta proteica y energética, disminuye la masa grasa visceral y la masa grasa total, y mejora la retención nitrogenada. Por ello, la oxandrolona podría ser una estrategia terapéutica para el tratamiento de la sarcopenia en el anciano.

Androstendiona

La androstendiona es un andrógeno producido por las glándulas adrenales y las gónadas de ambos sexos. Es

sintetizado a partir de la DHEA y convertido en testosterona o en estrona. Los resultados esperados son mediados a través del incremento en la testosterona circulante, y por este motivo se ha utilizado de forma amplia como agente anabólico en atletas. No hay estudios controlados que hayan utilizado androstendiona en ancianos, y los escasos estudios publicados han sido realizados en personas jóvenes. Los resultados en cuanto a la eficacia en incrementar las concentraciones de testosterona plasmática han sido inconsistentes, y no se ha conseguido demostrar un incremento en la síntesis proteica ni en la fuerza muscular comparando ejercicio físico de resistencia con o sin androstendiona³⁰.

Moduladores selectivos del receptor androgénico (SARM)

Se halla en fase de investigación la utilización de agonistas que actúen como moduladores selectivos del receptor androgénico, y que actúen con preferencia sobre el tejido muscular y óseo. A este respecto, se ha utilizado en modelos experimentales un SARM denominado S-4³¹ que ha demostrado tener un potente efecto anabólico sobre músculo esquelético y hueso, con mínimos efectos farmacológicos sobre próstata.

Tratamiento sustitutivo con estrógenos

La prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres de más de 50 años es del 42% y el 17% respectivamente³². La menopausia se asocia con una reducción en la masa magra y en la densidad mineral ósea, ambos relacionados con la deprivación estrogénica. No obstante, existen controversias acerca del papel directo de los estrógenos en la pérdida de masa ósea, y no está demasiado claro si el tratamiento sustitutivo con estrógenos puede prevenir o revertir esta pérdida. Por otra parte, diversos estudios han demostrado una relación significativa entre la masa magra y la densidad mineral ósea, y las mujeres con osteoporosis tienen una menor masa muscular esquelética apendicular en comparación con controles sin osteoporosis. Recientemente, Walsh y cols.³³ han podido demostrar que la sarcopenia es más prevalente en mujeres con osteopenia (25%) y osteoporosis (50%) que en mujeres con densidad mineral ósea normal (0,8%). El grupo de mujeres con osteoporosis y sarcopenia es un grupo de alto riesgo de discapacidad y de fracturas, sobre el cual deberían implementarse medidas terapéuticas y de prevención de la discapacidad.

Diversos estudios han evaluado el efecto del tratamiento sustitutivo con estrógenos en mujeres postmenopáusicas sobre la masa muscular. Dosis bajas de estradiol (0,25 mg) no han modificado la masa muscular esquelética apendicular tras 6 meses de tratamiento, así como tampoco se modificó la actividad física en un grupo amplio de mujeres mayores de 65 años³⁴.

En mujeres más jóvenes (media 55 años), el tratamiento sustitutivo con estrógenos/progestágenos a dosis plenas sí se ha mostrado eficaz en incrementar la masa magra y disminuir la masa grasa corporal tras 6 meses de tratamiento³⁵. Sin embargo, en mujeres que reciben tratamiento sustitutivo con estrógenos a largo plazo no se han demostrado diferencias significativas en la masa magra entre las mujeres tratadas y los controles sin tratamiento³⁶.

Tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento humana (HGH)

El tratamiento sustitutivo con HGH incrementa la masa muscular y la fuerza en adultos jóvenes con hipopituitarismo^{37,38}. En personas de mediana edad, la HGH tiene un efecto anabólico³⁹: en adultos de más de 50 años con déficit de HGH de inicio en la edad adulta, el tratamiento incrementa la fuerza del muslo en ambos sexos. Dado que la HGH es necesaria para el mantenimiento del músculo y del hueso, y debido a que la población anciana es HGH-deficiente, se ha hipotetizado que el tratamiento con HGH puede ser útil para tratar la sarcopenia. En la tabla II se resumen algunos estudios realizados con HGH en ancianos.

En resumen, en ancianos el tratamiento con HGH no incrementa la masa muscular ni la fuerza^{40,41}. Se obtienen mejorías biológicas (aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa), que no van acompañadas de un incremento en la fuerza ni en las actividades de la vida diaria. Se han realizado estudios combinando el efecto del ejercicio físico y la administración de HGH. La adición de hormona de crecimiento no ha demostrado un efecto beneficioso adicional al conseguido con el ejercicio^{42,43}.

El tratamiento combinado HGH y testosterona ha demostrado un efecto positivo sobre la masa muscular. No obstante, los resultados sobre la fuerza muscular no son consistentes, y los incrementos obtenidos son muy discretos^{44,45}.

Se han ensayado otras estrategias para reproducir los efectos de la secreción natural pulsátil de HGH, como la administración pulsátil de GHRH nocturna. Vittone y cols.⁴⁶ administró GHRH nocturna vía intramuscular durante 6 semanas a personas de 64-76 años con niveles circulantes de IGF-I bajos. La administración de GHRH consiguió doblar los valores de GH medidos a través de la secreción integrada de 12 horas pero sorprendentemente no consiguió incrementar las cifras de IGF-I circulante. Los resultados mostraron un moderado incremento en la fuerza muscular en algunos ejercicios únicamente. Es destacable que no se presentaron efectos secundarios importantes.

Khorrám⁴⁷ realizó un estudio randomizado y controlado con placebo en el que evaluó la administración de GHRH nocturna durante 5 meses a personas con una edad media de 66 años. Los resultados mostraron un incremento del balance nitrogenado en ambos sexos y

Tabla II
Efectos de la suplementación con HGH en ancianos

<i>Estudio</i>	<i>Pacientes</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Cambios en composición corporal</i>	<i>Cambios en función muscular</i>
Rudman	Sanos 61-81 a IGF-1 < 350 U/l	hGH 0,03 mg/kg 3d x sem 3 meses	↑ hGH 0,03 mg/kg 3dxsem x 3 meses ↑ 8,8% masa magra ↓ 14,4% masa grasa ↑ 1,6% masa ósea	
Papadakis	Sanos 70-85 a IGF-1 bajo	hGH 0,03 mg/kg 3d x sem 3 meses	↑ 4,4% masa magra ↓ 12,8% masa grasa	Sin cambios
Taaffe	Sanos 65-82 a IGF-1 medio 106 +14 sem. ejercicio previo	rhGH 0,02 mg/kg x 10 sem + ejercicio de resistencia	No cambios en peso ↑ masa magra ↓ masa grasa	Sin cambios
Jorgensen	Déficit GH adulto	hGH 17 µg/kg x 3 años	↑ peso 8,4 kg	↑ fuerza muscular cuádriceps
Thompson	Mujeres obesas post-menopausia	rhGH 0,025 mg/kg o IGF-1 0,015 mg/kg / 0,6 mg/kg	Mayor pérdida de peso y masa grasa con HG y dosis altas de IGF-1 ↑ masa magra	

↑: aumenta.

↓: disminuye.

un modesto incremento de la masa y la fuerza muscular en hombres. Como efectos secundarios únicamente destacó una hiperlipidemia transitoria que revirtió al terminar el estudio.

El tratamiento con IGF-1 combinado con IGFBP3 ha demostrado su utilidad en un grupo pequeño de pacientes, para incrementar la fuerza muscular y preservar la masa ósea⁴⁸. La combinación de IGF-1 con IGFBP3 permite administrar dosis más elevadas de IGF-1 sin presentar hipoglucemias. En general, es un tratamiento bien tolerado. Sin embargo, el tratamiento con IGF-1 no ha demostrado ventajas respecto al tratamiento con hGH en ancianas obesas, y se ha conseguido un incremento de la masa libre de grasa a expensas de numerosos efectos secundarios⁴⁹.

Los efectos secundarios de la HGH son mayores en ancianos^{50,51}:

- Síndrome del túnel carpiano.
- Ginecomastia.
- Hiperglucemia. Los efectos diabetogénicos de la HGH están incrementados en ancianos. La administración de HGH en ancianos durante una semana triplica la secreción de insulina durante la sobrecarga de glucosa⁵².
- Retención de fluidos. Edemas en extremidades inferiores.

- Artralgias.
- Hipotensión ortostática.
- Elevado índice de abandonos del tratamiento (43% en algunos estudios⁵⁰).

Ejercicio físico de resistencia

El entrenamiento físico con ejercicios de resistencia en ancianos⁵³:

- mejora la masa muscular
- mejora la fuerza muscular
- mejora el equilibrio
- mejora la resistencia.

El ejercicio físico de resistencia es un estímulo más potente para incrementar la fuerza y la masa muscular que el ejercicio de fondo⁵⁴. En un estudio cruzado que incluyó hombres ancianos con diferentes tipos de entrenamiento se demostró que los ejercicios de resistencia (levantadores de peso) mantenían la masa muscular y la fuerza en mayor cuantía que otros tipos de ejercicios (nadadores)⁵⁴. Comparados con las personas jóvenes, los ejercicios de resistencia en ancianos producen un incremento en la fuerza muscular menor en términos absolutos pero similar en términos relativos. Los ejercicios que se han demostrado más eficaces son

Tabla III
Efectos del ejercicio físico de alta resistencia sobre la fuerza muscular en el anciano

<i>Referencia</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad media</i>	<i>Tipo de entrenamiento</i>	<i>Duración</i>	<i>Efectos observados</i>
Brose	ERC, comunidad	M/F	69	3xsem. 80% CM	14 sem	36% ↑ fuerza muslo
Carmeli	ERC, residencia	M/F	82	3xsem. 2-5 kg peso	12 sem	10-15% ↑ fuerza muslo
Charette	ERC, comunidad	F	69	3xsem. 65-75% CM	12 sem	28-115% ↑ fuerza muslo, 7% ↑ área fibras tipo 1, 20% ↑ área fibras tipo 2
Bamman	ERC, sanos	M/F	69	3xsem. 80% CM	25 sem	82% ↑ fuerza muslo
Connelly	ERC, comunidad	M/F	76	3xsem, dorsiflexión tobillo al 100% CM	2 sem	15% ↑ fuerza tobillo
Vincent	ERC, comunidad sedentarios	M/F	68	3xsem, 50% CM	24 sem	16% ↑ fuerza muslo
				3xsem, 80% CM	24 sem	20% ↑ fuerza muslo
Ferry	No grupo control. Sanos y activos	M	68	3xsem, 80% CM	16 sem	27% ↑ fuerza muslo
Frontera	No grupo control. Sanos y sedentarios	M	60-72	3xsem, 80% CM	12 sem	107% ↑ fuerza muslo
Frontera	ERC, sedentarios	F	74	3xsem, 85% CM	12 sem	39% ↑ fuerza muslo
Fiatarone	No grupo control, residencia	M/F	90	3xsem, 80% CM	8 sem	174% ↑ fuerza muslo
Fiatarone	ERC, residencia	M/F	87	3xsem, 80% CM	10 sem	37-178% ↑ fuerza muslo
Lexell	ERC, comunidad	M/F	70-77	3xsem, 85% CM	11 sem	163% ↑ fuerza muslo
Roth	ERC, comunidad, sedentarios	M/F	69	3xsem, 100% CM	13 sem	5% ↑ volumen muscular muslo

ERC: ensayo clínico randomizado y controlado.

CM: capacidad física máxima.

↑: incremento.

los de alta intensidad (70-80% de la capacidad máxima)⁵⁵. El tiempo de tratamiento necesario para observar efectos positivos es de 10-12 semanas de media, con algunos estudios que observan efectos positivos con 2 semanas de entrenamiento. Algunos clínicos se muestran reticentes a recomendar este tipo de ejercicios a ancianos, no obstante, con un entrenamiento adecuado se ha demostrado que los ancianos pueden llevarlos a cabo con seguridad, incluidos los muy ancianos⁵⁶. Se han comunicado escasos efectos secundarios de este tipo de tratamiento, y únicamente habría que limitarlo en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

En la tabla III se resumen los principales estudios que han utilizado ejercicios físicos de resistencia

para evaluar su efecto sobre la fuerza muscular en el anciano⁵⁷⁻⁶⁸.

El ejercicio físico debe ir acompañado de una ingesta proteica suficiente. La población anciana con frecuencia consume menos proteínas que la ingesta diaria recomendada para los adultos (0,8 g proteína/kg de peso/día). Además, los ancianos tienen una tasa de catabolismo proteico mayor y probablemente tienen unos requerimientos proteicos más elevados que la población adulta no anciana. Algunos estudios han demostrado un efecto sinérgico entre la suplementación proteica y el ejercicio físico^{56,69}, y probablemente en algunos casos la ingesta proteica deficiente sea una barrera que haya impedido obtener resultados más favorables con el ejercicio físico.

Tratamiento nutricional

Hay pocos estudios sobre el efecto de la intervención nutricional sobre la sarcopenia. La mayoría de los estudios han sido realizados modificando el contenido proteico de la dieta⁷⁰. Volpi⁷¹ demostró en un estudio utilizando aminoácidos marcados que el incremento de los niveles de aminoácidos disponibles aumenta el anabolismo proteico muscular medido en biopsias musculares del muslo. Este hecho demuestra que la biodisponibilidad proteica es importante para el mantenimiento de la masa muscular, pero no resuelve la cuestión de la efectividad de la dieta hiperproteica en el anciano.

Algunas evidencias sugieren que las actuales recomendaciones de ingesta diaria de proteínas (0,8 g/kg peso/día) no son suficientes para mantener la masa muscular del anciano. En 14 semanas, se ha podido demostrar que el aporte proteico de 0,8 g de proteína por kg de peso al día ha ido acompañado de una disminución del área muscular del muslo medido mediante TAC⁷², lo que sugiere que el aporte proteico debe ser mayor.

Se han realizado estudios suplementando la dieta con algunos aminoácidos específicos: glutamina, leucina y otros aminoácidos ramificados⁷³. Los aminoácidos ramificados (leucina, isoleucina y valina) parecen tener un efecto significativo antianoréctico y anticatéquico, ya que interfieren con la síntesis de serotonina cerebral y en particular con la actividad serotoninérgica hipotalámica. Por este mecanismo, podrían tener cierto papel anticatabólico promoviendo la síntesis proteica e inhibiendo las vías proteolíticas intracelulares. Los resultados de la administración de leucina han sido favorables en adultos jóvenes, incrementando la masa libre de grasa cuando se ha utilizado en combinación con el ejercicio. No obstante, en ancianos se ha conseguido demostrar un incremento de la masa libre de grasa utilizando suplementación con beta-hidroxibeta-metilbutirato (un metabolito de la leucina) en combinación con ejercicio de alta resistencia, pero este incremento de la masa muscular ha ido acompañado de un discreto incremento en la fuerza muscular no consistente en todos los grupos musculares analizados⁷⁴⁻⁷⁶.

Los aminoácidos que han demostrado capacidad para estimular el anabolismo proteico muscular son los aminoácidos esenciales. Se han conseguido resultados positivos utilizando suplementación con 18 g de una combinación de 10 aminoácidos esenciales, mientras que la adición de 22 g de aminoácidos no esenciales no produjo ningún efecto adicional sobre la síntesis proteica⁷⁷.

Los estudios que han combinado suplementación proteica con ejercicio han obtenido sus mejores resultados cuando la suplementación se ha administrado inmediatamente después del ejercicio^{69,78}. Sin embargo, la utilización de suplementos proteicos sin ejercicio no ha demostrado tener eficacia en incrementar la masa muscular^{56,79}.

No está claro si la suplementación con creatina puede incrementar la fuerza muscular en el anciano. Brose⁶¹ demostró un incremento sustancial en la fuerza muscular en un grupo de ancianos sanos tras 14 semanas de entrenamiento en un programa de resistencia. La administración de creatina únicamente aumentó de forma marginal el pequeño incremento en la masa magra conseguido con el ejercicio, y sólo mejoró la fuerza muscular en algunos ejercicios.

Se han realizado algunos estudios en los que se ha intentado hallar la fuente proteica óptima para los ancianos. El balance nitrogenado no difiere si se utilizan proteínas vegetales o proteínas animales comparando dos dietas isoproteicas. Ahora bien, el catabolismo proteico en el estado postabsortivo se inhibe menos cuando la fuente proteica es vegetal, resultando en una menor síntesis proteica neta⁸⁰. Por otro lado, sí parece haber diferencias en la eficiencia proteica cuando se utilizan proteínas “rápidas” o proteínas “lentas”, de acuerdo con la velocidad a la cual las proteínas son digeridas y los aminoácidos absorbidos en el intestino. La proteína del suero es una proteína soluble de absorción rápida, que produce un patrón de aminoácidos plasmáticos rápido, elevado y transitorio, mientras que la caseína es una proteína de absorción lenta cuya absorción provoca un patrón de aminoácidos lento, menor y prolongado. La eficiencia proteica en el músculo es mayor cuando se utiliza proteína sérica que cuando se utiliza caseína⁸¹.

La ingesta de hidratos de carbono con elevado índice glicémico junto con una mezcla de proteínas y aminoácidos justo después de realizar un ejercicio de resistencia tiene un efecto positivo sobre la síntesis de proteína muscular⁸². Sin embargo, otros autores han constatado un efecto negativo sobre la síntesis proteica muscular utilizando mezcla de carbohidratos y aminoácidos en ancianos, probablemente debido a una disregulación de la respuesta de las proteínas musculares a la insulina⁸³.

La suplementación nutricional en el anciano puede tener efectos negativos sobre la ingesta de la dieta convencional, y el resultado final de la intervención puede ser negativo⁵⁶. Por ello, se aconseja utilizar suplementos energéticamente densos, y fraccionados de manera que no comprometa la dieta con alimentos naturales.

A pesar de conseguir mejorías funcionales, el peso sólo se incrementa de manera modesta con la suplementación nutricional en el anciano.

Recientemente se ha establecido la relación entre concentraciones bajas de vitamina D y niveles elevados de paratohormona (PTH) como factores de riesgo para desarrollar sarcopenia en ancianos de ambos sexos⁸⁴. El músculo esquelético posee receptores para la vitamina D, y el déficit de vitamina D en el músculo se expresa en forma de degradación miofibrilar, disminución del recambio proteico y disminución de la secreción de insulina mediada por la hipocalcemia⁸⁵. De hecho, la miopatía osteomalácica descrita en pacientes con raquitismo mejora tras varias semanas de suplementación con vitamina D. La PTH también

posee efectos tróficos sobre el músculo, incrementando el metabolismo proteico.

El déficit de vitamina D es muy frecuente en ancianos, y puede estar relacionado con la pérdida de masa y de fuerza muscular. Sin embargo, los estudios con suplementación de vitamina D han sido más focalizados hacia su efecto sobre la masa ósea. Sobre la masa muscular se pueden deducir algunas mejorías en algunos estudios que han evaluado la tasa de caídas en ancianos suplementados en vitamina D, menores que en ancianos no suplementados. Así, parece que la vitamina D podría tener un papel en la prevención de las caídas a través de una mejoría en el equilibrio. La fuerza muscular, la velocidad de la marcha y la aparición de nuevas caídas se evaluaron en el Frailty Intervention Trial in Elderly Subjects⁸⁶. Después de 6 meses de suplementación con vitamina D o placebo, no se demostraron diferencias en ambos grupos en ninguna de las variables analizadas. Una revisión sistemática de ensayos controlados para evaluar la eficacia de la suplementación con vitamina D sobre la fuerza muscular, la actividad física y las caídas en ancianos no ha hallado suficientes evidencias que avalen su uso para estas indicaciones⁸⁷. Sin embargo, la suplementación con vitamina D se ha mostrado eficaz para mejorar la masa ósea y disminuir el número de caídas en ancianos.

Intervenciones sobre citoquinas y función inmune

Se han utilizado diversas estrategias para modular la producción de citoquinas responsables de la pérdida de masa magra en la sarcopenia:

Pentoxifilina: disminuye la transcripción del RNA mensajero del TNF- α ⁸⁸. En otros modelos de caquexia ha contribuido a incrementar el peso. Sin embargo, no hay estudios en ancianos.

Talidomida: incrementa la degradación del mRNA de TNF- α . No hay estudios en población geriátrica⁸⁹.

Acetato de megestrol: disminuye la producción de IL-1, IL-6 y TNF- α ⁹⁰. Se han conseguido incrementos de peso en ancianos con 12 semanas de tratamiento, así como incrementos de la ingesta, de las cifras de albúmina, prealbúmina y del recuento de linfocitos⁹¹. Sin embargo, no se ha conseguido demostrar un incremento en la masa magra ni en la fuerza muscular.

Ácidos grasos omega-3: en modelos animales incrementan la ingesta en caquexias mediadas por citoquinas⁹². Sin embargo, no hay estudios en la población anciana.

Referencias

1. Doherty TJ: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1717-27.
2. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR y cols.: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (8):755-63.

3. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT: The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:80-5.
4. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R: Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol* 2000; 89:81-9.
5. Soto MA, Revuelta A, Gili P, Rodríguez L: Buscando las bases biológicas de la fragilidad: la sarcopenia. *Actual Neurol Neurocienc Envejec* 2003; 1:331-40.
6. Marcell TJ: Sarcopenia: causes, consequences and preventions. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:911-6.
7. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, Lorenzo JA, Duque G, Kuchel GA: Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med* 2005; 26:181-201.
8. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, Dinarello CA, Wilson PW, Abad LW y cols.: Insulin-like growth factor-1 and interleukin 6 predict sarcopenia in very old community-living men and women: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1237-43.
9. Newman AB, Lee JS, Visser M, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, Tylavsky FA y cols.: Weight change and the conservation of lean mass in old age: the Health, Aging and Body Composition Study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:915-6.
10. Hebuterne X, Berman S, Schneider SM: Ageing and muscle: the effects of malnutrition, re-nutrition and physical exercise. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4:295-300.
11. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MA: Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:473-81.
12. Hughes VA, Roubenoff R, Word M, Frontera WR, Evans WJ, Fiatarone MA: Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:475-82.
13. Hansen RD, Allen BJ: Habitual physical activity, anabolic hormones, and potassium content of fat-free mass in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002; 75:314-20.
14. Borst SE: Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age ageing* 2004; 33:548-55.
15. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, Dobs A, Snyder PJ, Cunningham G y cols.: Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2839-53.
16. Brodsky IG, Balagopal P, Nair KS: Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men—a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3469-75.
17. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Yarasheski KE, Clevenger B, Phillips J y cols.: Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:407-13.
18. Bhasin S: Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:1002-8.
19. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, Marcello KM, Raisz LG: Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M266-72.
20. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, Bealing JA, Loh L, Lenrow DA y cols.: Effects of testosterone treatment on body composition and muscle strength in men over 65 years of age. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2647-53.
21. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry HM, Patrick P, Ross C: Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1661-7.
22. Clague JE, Wu FC, Horan MA: Difficulties in measuring the effect of testosterone replacement therapy on muscle function in older men. *Int J Androl* 1999; 22:261-5.
23. Brill K, Weltman A, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB y cols.: Single and combined effects of growth hormone

- and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5649-57.
24. Magliano L, Woodhouse LJ, Bhasin S, Storer TW: Testosterone dose-dependently increases skeletal muscle mass in healthy men. *Med Sci Sports Exer* 2004; 36:S238.
 25. Urban RJ, Bodenbun YH, Gilkison C: Testosterone administration in elderly men increases skeletal muscle strength and protein synthesis. *Am J Physiol* 1995; 269:E820-6.
 26. Wittert GA, Chapman IM, Haren MT, Mackintosh S, Coates P, Morley JE. Oral testosterone supplementation increases muscle and decreases fat mass in healthy elderly males with low-normal gonadal status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:618-25.
 27. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS: The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49 (4):421-32.
 28. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163:720-7.
 29. Orr R, Fiatarone M. The anabolic androgenic steroid oxandrolone in the treatment of wasting and catabolic disorders. *Drugs* 2004; 64:725-50.
 30. Bross R, Javanbakht M, Bhasin S. Anabolic interventions for aging-associated sarcopenia. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3420-30)
 31. Gao W, Reiser PJ, Coss CC, Phelps MA, Kearbey JD, Miller DD y cols.: Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology* 2005; 146:4887-97.
 32. Looker AC, Orwoll ES, Johnston Jr CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL y cols.: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1977; 12:1769-71.
 33. Walsh M, Hunter GR, Livingstone MB: Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int* 2006; 17:61-7.
 34. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich, Judge JO: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of estrogen replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A:436-40.
 35. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B: Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001; 9:622-6.
 36. Kenny AM, Dawson L, Kleppinger A, Iannuzzi-Sucich, Judge JO: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in non-obese women who are long-term users of estrogen replacement therapy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58A:436-40.
 37. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, Sonksen PH: The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321:1797-803.
 38. Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, Thuesen L, Hagen C, Christiansen JS: Growth hormone versus placebo treatment for one year in growth hormone deficient adults: increase in exercise capacity and normalization on body composition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45:681-8.
 39. Svensson J, Stibrant Sunnerhagen KS, Johannsson G: Five years of growth hormone replacement therapy in adults: age- and gender-related changes in isometric and isokinetic muscle strength. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2061-9.
 40. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, Gergans GA, Lalitha PY, Goldberg AF, y cols.: Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323:1-6.
 41. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan M, y cols.: Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med* 1996; 124:708-16.
 42. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, Hintz RL, Butterfield G, Hoffman AR y cols.: Effect of recombinant human growth hormone on the muscle strength response to resistance exercise in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1361-6.
 43. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM: Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol* 1995; 268:E268-76.
 44. Brill K, Weltman A, Gentili A, Patrie JT, Fryburg DA, Hanks JB, y cols.: Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5649-57.
 45. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, y cols.: Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2282-92.
 46. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, Tsiao C, Stewart KJ, Tobin J, y cols.: Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism* 1997; 46:89-96.
 47. Khorram O, Laughlin GA, Yen SS: Endocrine and metabolic effects of long-term administration of (Nle27) growth hormone-releasing-hormone-(1-29)-NH2 in age-advanced men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1472-9.
 48. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, Sommer A, McKay H, Rosen D, y cols.: Musculoskeletal effects of the recombinant human IGF-I/IGF binding protein-3 complex in osteoporotic patients with proximal femoral fracture: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1593-9.
 49. Thompson JL, Butterfield GE, Marcus R: The effects of recombinant human insulin-like growth factor-1 and growth hormone on body composition in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1845-52.
 50. Cohn L, Feller AG, Draper MW, Rudman IW, Rudman D: Carpal tunnel syndrome and gynecomastia during growth hormone treatment of elderly men with low circulating IGF-1 concentrations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:417-25.
 51. Yarasheski KE, Zachwieja JJ: Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth proves toxic. *JAMA* 1993; 270:1694.
 52. Marcus R, Butterfield G, Holloway L: Effects of short term administration of recombinant human growth hormone to elderly people. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:519-27.
 53. Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, Anderson CS: Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59:48-61.
 54. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, Ausino S, Gorza L, Laurent-Winter C, y cols.: Function, morphology and protein expression of ageing skeletal muscle: a cross-sectional study of elderly men with different training backgrounds. *Acta Physiol Scand* 1990; 140:41-54.
 55. Yarasheski KE: Exercise, aging and muscle protein metabolism. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:918-22.
 56. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, y cols.: Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med* 1994; 330:1769-75.
 57. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Knuttgen HG, Evans WJ: Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol* 1988; 64:1038-44.
 58. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, Meredith CN, Lipsitz LA, Evans WJ: High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA* 1990; 263:3029-34.
 59. Lexell J, Downham DY, Larsson Y, Bruhn E, Morsing B: Heavy-resistance training in older Scandinavian men and women: short- and long-term effects on arm and leg muscles. *Scand J Med Sci Sports* 1995; 5:329-41.

60. Bamman MM, Hill VJ, Adams GR, Haddad F, Wetzstein CJ, Gower BA, y cols.: Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:108-16.
61. Brose A, Parise G, Tarnopolsky MA: Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:11-9.
62. Charette SL, McEvoy L, Pyka G, Snow-Harter C, Guido D, Wiswell RA, y cols.: Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol* 1991; 70:1912-6.
63. Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, Capodaglio P, Van Hoecke J, Narici MV.: Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in response to resistance training in older age. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:69-78.
64. Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS, Kim SK, Foldvari M, Roubenoff R: Strength training in older women: early and late changes in whole muscle and single cells. *Muscle Nerve* 2003; 28:601-8.
65. Roth SM, Ivey FM, Martel GF, Lemmer JT, Hurlbut DE, Siegel EL y cols.: Muscle size responses to strength training in young and older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1428-33.
66. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, Magyari PM, Cutler RB, Persin SA, y cols.: Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:1100-7.
67. Connelly DM, Vandervoort AA: Effects of isokinetic strength training on concentric and eccentric torque development in the ankle dorsiflexors of older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:B465-72.
68. Carmeli E, Reznick AZ, Coleman R, Carmeli V: Muscle strength and mass of lower extremities in relation to functional abilities in elderly adults. *Gerontology* 2000; 46:249-57.
69. Tarnopolsky MA, Atkinson SA, MacDougall JD, Chesley A, Phillips S, Schwarz HP: Evaluation of protein requirements for trained strength athletes. *J Appl Physiol* 1992; 73:1986-95.
70. Dreyer HC, Volpi E: Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Col Nutr* 2005; 24:140S-5S.
71. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, Tipton KD, Wolfe RR: Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest* 1998; 101:2000-7.
72. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, Evans WJ: 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.
73. De los Reyes AD, Bagchi D, Preuss HG: Overview of resistance training, diet, hormone replacement and nutritional supplements on age-related sarcopenia. A mini-review. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2003; 113:159-70.
74. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohiken RM. Body composition in 70-year old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutarate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001; 131:2049-52.
75. Laviano A, Muscaritoli M, Cascino A, Preziosa I, Inui A, Mantovani G y cols.: Branched-chain amino acids: the best compromise to achieve anabolism? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:408-14.
76. Fujita S, Volpi E: Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr* 2006; 136:277S-80S.
77. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR: 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.
78. Esmarck B, Andersen JL, Olsen S, Richter EA, Mizuno M, Kjaer M: Timing of post exercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol* 2001; 535:301-11.
79. Lauque S, Arnau-Battandier F, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourbashiemi F y cols.: Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents: a controlled trial. *Age Aging* 2000; 29:51-6.
80. Walrand S, Boirie Y: Optimizing protein intake in aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8:89-94.
81. Danging M, Guillet C, García-Ródenas C: The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. *J Physiol* 2003; 549:635-44.
82. Suzuki M: Glycemic carbohydrates consumed with amino acids or protein right after exercise enhance muscle formation. *Nutr Rev* 2003; 61:S88-S94.
83. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR: 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.
84. Visser M, Deeg DJ, Lips P: Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5766-72.
85. Montero-Odasso M, Duque G: Vitamin D in the aging musculoskeletal system: an authentic strength preserving hormone. *Mol Aspects Med* 2005; 26:203-19.
86. Latham NK, Anderson CS, Lee A, Bennett DA, Moseley A, Cameron ID: A randomized, controlled trial of quadriceps resistance exercise and vitamin D in frail older people: the Frailty Intervention Trial in Elderly Subjects (FITNESS). *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:291-9.
87. Kenny AM, Biskup B, Robbins B, Marcella G, Burleson JA: 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.
88. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA: Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991; 110:192-8.
89. Yeh SS, Schuster MW: Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:183-97.
90. Mantovani G, Maccio A, Esu S, Lai P, Santona MC: Medroxyprogesterone acetate reduces the *in vitro* production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur J Canc* 1997; 33:602-7.
91. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, Olson JS, Stevens MR, Dixon T y cols.: Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: results of a double-blind placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:485-92.
92. Tisdale MJ, Dhesei JK: Inhibition of weight loss by omega-3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res* 1990; 50:5022-6.