

REVISIÓN

La eclosión de la sarcopenia: Informe preliminar del Observatorio de la Sarcopenia de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

Alfonso J. Cruz-Jentoft^a, Federico Cuesta Triana^b, Mari Carmen Gómez-Cabrera^c, Alfonso López-Soto^d, Ferran Masanés^d, Pilar Matía Martín^e, José Antonio Serra Rexach^f, Domingo Ruiz Hidalgo^g, Antoni Salvà^h, José Viña^d y Francesc Formiga^{i,*}

^a Servicio de Geriatria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Geriatria, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

^c Departamento de Fisiología, Universidad de Valencia, Fundación Investigación Hospital Clínico Universitario/INCLIVA, Valencia, España

^d Unidad de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico de Barcelona, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^f Servicio de Geriatria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^g Unidad de Geriatria, Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^h Institut de l'Envel·liment, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

ⁱ Programa de Geriatria, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de noviembre de 2010

Aceptado el 25 de noviembre de 2010

On-line el 8 de enero de 2011

Palabras clave:

Sarcopenia
Fuerza muscular
Masa muscular

Keywords:

Sarcopenia
Muscle mass
Muscle strength

RESUMEN

La sarcopenia es un síndrome geriátrico frecuente e importante para la práctica clínica diaria de los profesionales que trabajan con personas mayores. El número de personas mayores afectadas y su relación con la incapacidad, la fragilidad, muchas enfermedades, hábitos de vida y resultados adversos son de gran relevancia para la práctica geriátrica. Además, los cambios biológicos que conducen a la pérdida de fuerza y masa muscular se relacionan intrínsecamente con los mecanismos del envejecimiento. No es, por tanto, sorprendente que la investigación en este campo esté creciendo exponencialmente en los últimos años y que la sarcopenia se haya colocado en los últimos años en el primer plano del interés geriátrico y gerontológico.

La Sociedad Española de Geriatria y Gerontología ha creado recientemente un Observatorio de la Sarcopenia, que pretende promover actividades formativas y de investigación en este campo. La primera actividad del Observatorio ha sido poner a disposición de nuestra comunidad científica una revisión de la situación actual de la sarcopenia, que permita unificar conceptos y aumentar el interés en este prometedor campo de la geriatría.

© 2010 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The emergent role of sarcopenia: Preliminary Report of the Observatory of Sarcopenia of the Spanish Society of Geriatrics and Gerontology

ABSTRACT

Sarcopenia is a common and prominent geriatric syndrome, of major interest for daily clinical practice of professionals working with older people. The number of affected individuals and its relation with disability, frailty, many chronic diseases, lifestyle and adverse outcomes are extremely relevant for geriatric care. Moreover, biological changes that lead to the loss of muscle mass and strength are intrinsically related to the mechanisms of aging. It is not therefore surprising that research in this field is growing exponentially in recent years, and sarcopenia has been placed in recent years in the forefront of research in geriatric medicine and gerontology.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

The Spanish Society of Geriatrics and Gerontology has recently created an Observatory of Sarcopenia, which aims to promote educational and research activities in this field. The first activity of the Observatory has been to offer the Spanish speaking scientific community a review of the current status of sarcopenia, that may allow unifying concepts and fostering interest in this promising field of geriatrics.

© 2010 SEGG. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Uno de los principales problemas relacionados con el envejecimiento es la elevada incidencia de discapacidad física y mental. Muchas enfermedades agudas y crónicas pueden producir dicha discapacidad, pero los cambios en la fuerza y función muscular relacionados con el envejecimiento se están revelando como una causa frecuente y relevante. Estos cambios han recibido muy recientemente el nombre de sarcopenia, una palabra que todos los geriatras han incorporado a su vocabulario y uno de los conceptos que están generando una mayor aportación de nuevo conocimiento en nuestra especialidad¹⁻³.

La Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, consciente de la importancia de la sarcopenia en la práctica actual y futura de la especialidad, ha creado recientemente un Observatorio de la Sarcopenia, que pretende promover las actividades formativas y de investigación en este campo. La primera actividad del Observatorio ha sido poner a disposición de nuestra comunidad científica una breve revisión de la situación actual de la sarcopenia, que permita unificar el lenguaje y aumentar el interés en este prometedor campo de investigación.

Fisiopatología del envejecimiento muscular

El envejecimiento humano está asociado a una pérdida de masa muscular que se inicia en la cuarta década de la vida con una pérdida de fuerza de alrededor del 1% al año y que se acelera con el transcurso de los años⁴. Sus causas son complejas: se considera que no es una única, sino que están implicados en dicha pérdida una amplia variedad de procesos. Entre los factores implicados en la pérdida de masa y funcionalidad del músculo esquelético podemos destacar las alteraciones en la síntesis y degradación de proteínas, la inflamación, las alteraciones hormonales y la disfunción mitocondrial⁵⁻⁹. La mayor parte de estas alteraciones se relacionan con el estrés oxidativo, un término que fue definido en 1985 como el desequilibrio entre el balance prooxidante y antioxidante a favor del primero¹⁰. A mitad de siglo xx, Rebeca Gershmán propuso que el envejecimiento se asociaba a alteraciones moleculares debidas a los radicales libres; posteriormente, Denham Harman postuló la teoría de los radicales libres en el envejecimiento en 1956¹¹. Esta teoría fue refinada por Jaime Miquel, que propuso que las mitocondrias eran, a su vez, causa de la producción de radicales y diana de las acciones deletéreas de los mismos^{12,13}. Diversos autores han relacionado la disfunción mitocondrial, con el acúmulo de alteraciones en el ADN mitocondrial y con la sarcopenia, tanto en seres humanos como en animales¹⁴⁻¹⁷. El envejecimiento, por tanto, se ha asociado a nivel mitocondrial y en el músculo esquelético con: a) mutaciones en el ADN mitocondrial; b) reducciones en el contenido del ADN mitocondrial; c) alteraciones en la señalización en el proceso de apoptosis¹⁸; d) disminución de la actividad de la cadena de transporte electrónico¹⁹ y, por último, e) aumento de la producción mitocondrial de radicales libres^{20,21}.

Recientemente, se ha sugerido que el envejecimiento puede estar asociado con una disminución de la biogénesis mitocondrial²². El motivo por el que se produce una disminución de la biogénesis mitocondrial durante el envejecimiento todavía se desconoce; sin embargo, se especula con las alteraciones en la cascada de señalización que conducen al proceso de mitocondriogénesis como un mecanismo relevante para explicar dicha

disminución²³. Se considera que el coactivador-1 α del receptor- γ activado por proliferación de los peroxisomas podría ser un factor importante en la disminución observada en el proceso de mitocondriogénesis durante el envejecimiento²⁴⁻²⁶.

Pese a que la importancia de la mitocondria en la pérdida de masa muscular asociada a la edad es incuestionable, otros factores, como la inflamación, parecen estar muy implicados en la sarcopenia. Las citocinas están relacionadas con la disfunción muscular y el catabolismo²⁷⁻²⁹. Se ha demostrado que con la edad se produce un incremento de distintas interleucinas (IL-1, IL-6), así como del factor de necrosis tumoral (TNF- α) en sangre en humanos³⁰. La unión de TNF- α a sus receptores en el sarcolema estimula la producción de radicales libres por la mitocondria muscular²⁷, lo que refuerza la importancia del estrés oxidativo en el desarrollo de la sarcopenia. Del mismo modo, el factor nuclear κ B (NF- κ B) está incrementado de forma constitutiva en el músculo esquelético, tanto de animales como de seres humanos mayores³¹. NF- κ B es un factor transcripcional conocido por su papel en la activación de mecanismos inflamatorios³², ya que se relaciona con aumentos en la expresión basal de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión (moléculas de adherencia intercelular-1, moléculas de adherencia vascular), así como enzimas generadoras de especies reactivas del oxígeno, tales como la ciclooxigenasa-2. De hecho, la activación crónica de NF- κ B se ha identificado como uno de los factores más relevantes en la pérdida de masa muscular asociada a la edad³².

Los estudios recientes que han permitido la inserción o la delección de genes en la fibra muscular han facilitado la evaluación de la importancia de diversas vías de señalización en la remodelación muscular. El uso de animales transgénicos o deficientes (KO) que posibilitan la activación o inhibición de vías de señalización celular específicas promueven la interconversión entre distintos tipos de fibras musculares³³, aumentan la masa muscular y la resistencia a la fatiga y disminuyen el daño muscular^{34,35}. Además se están desarrollando nuevas tecnologías para regular la expresión génica en el músculo esquelético. En este sentido los micro-ARN están emergiendo como potentes reguladores de la expresión génica en múltiples tejidos, entre los que se encuentra el músculo esquelético³⁶.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que con la edad disminuyen una serie de hormonas y esta disminución está directamente relacionada con las alteraciones que se observan en diversos procesos fisiológicos. La disminución en los niveles séricos de testosterona se relaciona con una pérdida de la masa y de la fuerza muscular, y la disminución de los niveles de estrógenos en la mujer, asociada a la menopausia, puede tener efectos similares, dados los efectos anabólicos sobre la masa muscular que tienen los estrógenos⁴. Por otra parte, los estrógenos y la testosterona pueden inhibir la producción de IL-1 e IL-6, por lo que su disminución con la edad supondría de forma indirecta un aumento del catabolismo⁴. Durante la menopausia se ha observado una disminución en la fuerza muscular que se correlaciona con una rápida disminución en la producción de hormonas por los ovarios⁵. Estas observaciones sugieren que las hormonas sexuales femeninas pueden desempeñar un papel en la regulación del tamaño de la musculatura esquelética en mujeres de mediana y avanzada edad. En la *tabla 1* se muestran, además del propio proceso de envejecimiento, algunos factores de riesgo relevantes de la sarcopenia.

Tabla 1
Factores de riesgo de sarcopenia*

Factores de riesgo	Enfermedades crónicas
Constitucionales	Deterioro cognitivo
Sexo femenino	Trastornos del humor
Bajo peso al nacer	Diabetes mellitus
Susceptibilidad genética	Insuficiencia cardíaca
Estilos de vida	Insuficiencia hepática
Malnutrición	Insuficiencia renal
Baja ingesta de proteínas	Insuficiencia respiratoria
Tabaquismo	Artrosis
Inactividad física	Dolor crónico
Condiciones de vida	Obesidad
Inanición	Efectos catabólicos de los fármacos
Encamamiento	¿Cáncer?
Ingravidéz	¿Enfermedades inflamatorias crónicas?

* Basada en Cruz-Jentoft et al¹.

Concepto y definición de sarcopenia

La masa magra, formada fundamentalmente por los músculos esqueléticos, representa aproximadamente el 45-55% de la masa corporal total y se reduce con el paso de los años. Dicha pérdida es uno de los elementos que intervienen en la pérdida funcional que frecuentemente aparece con la edad.

La sarcopenia fue definida por primera vez por Irwing Rosenberg en 1989 para describir la pérdida de masa muscular asociada al envejecimiento³⁷, matizando posteriormente que dicha pérdida debe producirse de forma involuntaria³⁸. Más tarde, William Evans confirmó dicha definición³⁹. Esta pérdida puede no estar acompañada de una pérdida significativa de peso, puesto que a la pérdida de masa muscular puede asociarse un aumento de la masa grasa. Desde entonces se han sucedido diferentes definiciones de acuerdo al progreso en el conocimiento sobre los cambios de la composición corporal asociada al envejecimiento, en las técnicas de medida y en el acceso a la información de los estudios epidemiológicos más importantes. Sin embargo, pronto se reconoció que la pérdida de masa muscular no guardaba una relación lineal directa con la pérdida de fuerza muscular y se fue incorporando a la definición de sarcopenia la pérdida de fuerza y función muscular. Otro aspecto relevante es la confirmación de que con el envejecimiento también se producen cambios en las características micro y macroscópicas del músculo.

A partir de los 50 años el lento declive de la masa y la fuerza muscular, que se produce desde el pico alcanzado entre los 20 y 30 años, se acelera de forma muy llamativa, especialmente en las personas sedentarias y en los varones más que en las mujeres⁴⁰. A pesar de ello, los varones tienen mayor masa muscular que las mujeres y una esperanza de vida más corta, por lo que la sarcopenia es, potencialmente, un problema de salud pública mayor en las mujeres que en los varones y podría explicar las diferencias entre géneros en la esperanza de vida activa. La pérdida muscular sigue un patrón diferente en los varones y en las mujeres. Mientras que en los primeros se produce de manera gradual, en las segundas, se produce de manera más abrupta al llegar la menopausia.

Definición

La definición actual de sarcopenia, por tanto, no incluye solamente la pérdida de masa muscular, sino que considera también la pérdida de fuerza muscular y los cambios cualitativos del tejido muscular⁴¹. A pesar del reconocimiento de su importancia, no hay un consenso único para la definición operativa de la sarcopenia que facilite su utilización en la práctica clínica, aunque recientemente se están alcanzando consensos.

Un primer problema consiste en definir la forma de medir la masa muscular con las distintas técnicas disponibles y los puntos

de corte. Así, la definición más clásica se basa en una fórmula que utiliza la suma de la masa muscular de las cuatro extremidades (masa muscular esquelética apendicular [ASM]), medida con DXA, y que define el índice de masa muscular esquelética (SMI) como $ASM/altura^2$ (kg/m^2)⁴². Esta definición se ve limitada por la dificultad que tiene la DXA de identificar la retención de líquidos o la infiltración grasa entre el músculo y los tejidos blandos. Algunos adultos obesos tienen una masa muscular baja si se considera en relación con su masa corporal total, aunque tengan una masa muscular en valores absolutos normal o incluso alta. Este concepto, que se conoce hoy como «obesidad sarcopénica», está causando grandes dificultades en la definición de la masa muscular normal. En los adultos delgados ocurre lo contrario. Así pues, el SMI probablemente clasifica inadecuadamente a las personas mayores obesas con limitaciones funcionales y de movilidad con un SMI alto, y también a las personas delgadas con SMI bajo y sin limitaciones funcionales. Para solucionar este problema, se han realizado diferentes propuestas. Así, Baumgartner et al⁴³, en el estudio de Nuevo México, han ajustado el SMI según la masa grasa y encontraron que las personas con sarcopenia y obesidad tenían un mayor riesgo de discapacidad. Por otro lado, Janssen et al⁴⁴ han utilizado la masa muscular en relación con el peso corporal según la fórmula: $SMI = (ASM/masa\ corporal) \times 100$. Se considera un SMI normal si está por encima de 1 desviación estándar por debajo de la media de un joven adulto (entre 18 y 39 años) del mismo sexo. Se considera sarcopenia clase I si está entre 1 y 2 desviaciones estándar y clase II por debajo de dos desviaciones estándar. Las personas con sarcopenia clase II tienen 3 veces más probabilidades (las mujeres) y 2 veces más (los varones) de tener limitaciones funcionales y discapacidad que las personas mayores con un SMI normal⁴⁴. De manera interesante, Newman et al⁴⁵ utilizaron el ajuste de la masa magra por la masa grasa y el peso con dos fórmulas diferentes: masa magra apendicular dividida por altura al cuadrado (aLM/ht^2) y masa magra apendicular ajustada por altura y masa grasa. Como punto de corte utilizaron el percentil 20 de la población estudiada. En los varones la sarcopenia se asoció a peor estado de salud, tabaquismo, baja actividad y limitaciones funcionales en extremidades inferiores. En las mujeres se encontró especialmente una asociación con las limitaciones funcionales en extremidades inferiores⁴⁵. Recientemente, Cruz-Jentoft et al¹ han propuesto una estrategia diagnóstica para su uso clínico, a la vez que defienden el manejo de la sarcopenia como un síndrome geriátrico¹. En la estrategia se incluye, en una fase previa de cribado, la valoración de la velocidad de la marcha y la pérdida de fuerza muscular además de síntomas clínicos como la fatiga o debilidad muscular. Los seleccionados en esta fase deberán completar el estudio con la determinación de la masa muscular.

Esta falta de una definición de consenso de la sarcopenia está limitando gravemente la investigación clínica de este problema, por lo que recientemente varias sociedades científicas (European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS), European Society for Clinical Nutrition and metabolism (ESPEN), International Academy on Nutrition and Aging e International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region (IAGG-ER)) han presentado una definición de consenso de la sarcopenia en personas mayores y un procedimiento diagnóstico². Para este grupo, la sarcopenia es «un síndrome caracterizado por una progresiva y generalizada pérdida de masa y fuerza muscular esquelética con riesgo de resultados negativos como discapacidad física, peor calidad de vida y muerte». Es importante pues insistir en que la definición se basa en la pérdida de masa, de fuerza y de función muscular.

Puntos de corte

Para poder interpretar adecuadamente los datos antropométricos, es necesario disponer de informaciones sobre los umbrales específicos para cada población y específicamente en personas

mayores. Los mejores datos de referencia deberían contener información representativa de las diferentes etnias, razas y edades de un determinado territorio. En el estudio de Baumgartner en la población de Nuevo México⁴³, los puntos de corte para la sarcopenia son: SMI menor a 7,26 kg/m² en los varones y 5,45 kg/m² en las mujeres. Janssen et al., utilizando datos del National Health and Nutritional Survey III (NHANES III) y habiendo evaluado la masa muscular con impedancia bioeléctrica (BIA) en una población de Estados Unidos, han señalado los puntos de corte por debajo de los cuales el riesgo de discapacidad aumenta de manera significativa⁴⁶. Las mujeres con un SMI por debajo de 5,75 kg/m² tienen un incremento del riesgo de discapacidad física (OR=3,31, IC del 95%, 1,91-5,73) y los varones por debajo de 8,50 kg/m² tienen un incremento del riesgo de discapacidad física de (OR=4,71, IC del 95%, 2,28-9,74). Finalmente, hay que destacar la importancia de disponer de datos de nuestro entorno para realizar un diagnóstico más ajustado. En este sentido, el estudio de Masanes et al⁴⁷ propone puntos de corte en un estudio realizado en nuestro país de 8,31 kg/m² en los varones y 6,68 kg/m² en las mujeres.

Epidemiología

La prevalencia de la sarcopenia dependerá de la definición y de las técnicas utilizadas en los estudios de referencia. Así, según la definición de Baumgartner et al⁴³ a partir de los datos del New Mexico Elder Health Survey, que utilizó la BIA para la valoración de la masa muscular, la sarcopenia afecta al 20% de los varones entre 70 y 75 años, al 50% de los de más de 80 años y entre el 25 y el 40% en las mujeres en las mismas franjas de edad. El mismo autor publicó datos de la misma población pero estudiada con DXA, obteniendo datos del 8,8% en mujeres y el 13,5% en varones de 60 a 69 años, y del 16% en mujeres y el 29% en varones mayores de 80 años⁴⁸. En personas sanas que viven en la comunidad procedentes del estudio francés EPIDOS, el 10% de las mujeres tenían sarcopenia. El estudio NHANES III reporta que el 35% de las personas mayores tenían sarcopenia moderada y el 10% severa⁴⁶. Estos estudios se basan sólo en la medida de la masa muscular y no en definiciones que incluyan masa y función, por lo que aún son muy preliminares.

Consecuencias

La sarcopenia se asocia con una pérdida funcional y discapacidad y, como consecuencia, a una mala calidad de vida y finalmente a una mayor mortalidad. El mecanismo por el que aparecen estas consecuencias sigue un orden lógico en el que la disminución de la masa muscular se asocia a una disminución de fuerza muscular que, a su vez, disminuye el rendimiento físico, dificultando la realización de actividades habituales de la vida diaria, discapacidad y dependencia (Fig. 1).

Así, la sarcopenia se ha correlacionado, en estudios transversales, a un peor rendimiento físico y a discapacidad física. Las personas con sarcopenia parecen tener entre 2 y 5 veces más probabilidades de tener discapacidad que aquellas sin sarcopenia⁴⁹. También se ha asociado a una menor fuerza muscular y resistencia⁵⁰. Sin embargo, todavía hay muy pocos estudios longitudinales que hayan corroborado esta asociación de sarcopenia y discapacidad, y en algunos de ellos, como en el Cardiovascular Health Study, esta asociación es pequeña y solamente asociada a la sarcopenia importante⁵¹. En el estudio de Nuevo México, la asociación entre discapacidad y sarcopenia se ha encontrado solamente en los obesos sarcopénicos con un riesgo relativo de 2,6⁵². La relación entre masa y fuerza muscular es, aproximadamente, lineal. Sin embargo, la relación entre masa muscular y rendimiento físico medido con un test como la velocidad de la marcha es curvilínea, por ello el punto de corte depende del tipo de actividad que valoremos. Ello es importante

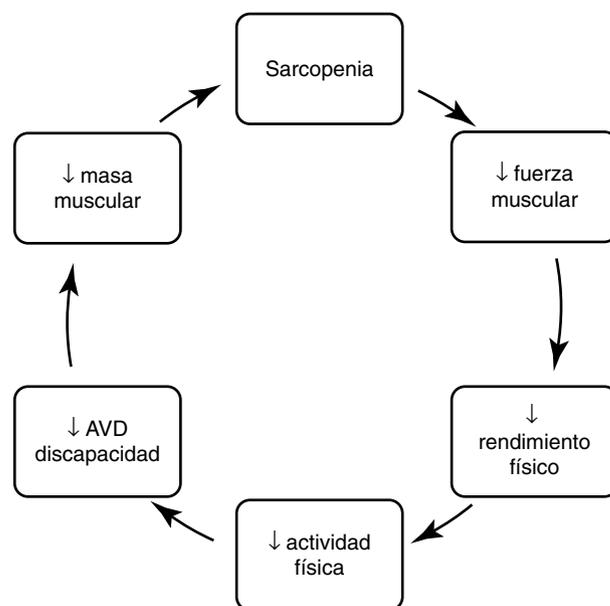


Figura 1. Mecanismo por el que aparecen las consecuencias de la sarcopenia.

para comprender que el incremento de masa muscular puede no tener un impacto en la mejora del rendimiento en personas sanas y, sin embargo, un pequeño incremento puede tener un gran impacto en personas frágiles⁴¹.

La sarcopenia desempeña un papel determinante en la fisiopatología de la fragilidad y a través de ella la sarcopenia predispone a las caídas, al deterioro funcional, la discapacidad, un mayor uso de recursos hospitalarios y sociales, una peor calidad de vida y, finalmente, la muerte^{1,53}. Atendiendo a todas las relaciones comentadas entre la sarcopenia y la salud, fundamentalmente por su relación con el rendimiento físico y la discapacidad, el impacto de la sarcopenia en la salud pública puede ser muy importante⁵⁴.

Diagnóstico

Diagnóstico de la pérdida de masa muscular

Generalmente, se utilizan dos indicadores para estandarizar la masa muscular: el índice de masa muscular (IMM) y el índice de masa esquelética (IME). El IMM, de forma similar al índice de masa corporal, se define como la cantidad de masa muscular en relación con la estatura (peso total de la masa muscular/altura²: kg/m²), mientras que el IME es el porcentaje de masa muscular en relación con el peso corporal (peso total de la masa muscular/peso corporal x 100: %).

La cuantificación de la masa muscular total de una persona no es sencilla, ya que todos los métodos existentes tienen ventajas e inconvenientes. Disponemos para ello de la resonancia magnética (RM), la tomografía computarizada (TC), la DXA, la BIA, la determinación de la excreción urinaria de creatinina y la antropometría^{8,55} (tabla 2). Las técnicas radiológicas de diagnóstico por la imagen (RM y TC) permiten una valoración precisa de la masa muscular total mediante la realización de diversos cortes del cuerpo que permiten conocer el volumen total de cada componente. Basándose en la diferencia de densidad del tejido muscular (1,04 kg/l), permiten calcular la masa total con gran exactitud, por lo que son el método de referencia o patrón de oro, pero su escasa accesibilidad y su elevado coste hacen poco viable su uso de forma generalizada, fuera de entornos de investigación.

La DXA permite estimar la composición corporal mediante el uso de absorciometría dual de energía de rayos X, ayudado por un

Tabla 2
Métodos utilizados para el diagnóstico de sarcopenia

Técnica	Ventajas	Inconvenientes	Coste
TC o RM	Buena resolución Evaluación calidad muscular Permite el estudio de zonas concretas (extremidades)	Las imágenes estudiadas pueden no ser representativas del resto Requiere tiempo Requiere desplazamiento personal Dificultad técnica Radiaciones (TC)	Muy elevado
DEXA	Permite valorar la composición corporal total No requiere personal entrenado Resultados fiables	No informa sobre la calidad muscular Exposición a dosis bajas de radiación Requiere desplazamiento personal Dificultad para valorar la grasa abdominal	Elevado
BIA	Permite valoración de la composición corporal total No requiere personal entrenado Permite valoración sin requerir desplazar a la persona (pacientes encamados) Resultados inmediatos	No informa sobre la calidad muscular Menor sensibilidad que las técnicas anteriores Dificultad de valoración de resultados si existen trastornos del metabolismo hídrico	Barato
Excreción de creatinina	Medida directamente relacionada con la masa muscular total	Procedimiento complicado Requiere tiempo Requiere realización de dieta estricta Variaciones diarias en los resultados	Barato
Antropometría	Fácil de realizar Permite valoración sin requerir desplazar a la persona (pacientes encamados)	Poca sensibilidad No informa sobre la calidad muscular Las alteraciones nutricionales pueden falsear resultados	Muy barato

BIA: análisis de impedancia bioeléctrica; DEXA: absorciometría dual de energía de rayos X RM: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computarizada.

programa específico que calcula la masa del tejido graso, óseo y magro. El cálculo se realiza sobre medidas realizadas en las extremidades y con estos datos se realiza la estimación de la masa muscular total. La correlación con la RM es buena y tiene un menor coste, pero para ciertos pacientes resulta poco accesible y la valoración puede distorsionarse según la cantidad de tejido graso que infiltra el músculo^{56,57}.

En los últimos 20 años se ha extendido el uso de la BIA. Se basa en la medida de la conductividad eléctrica de los tejidos, lo que permite la cuantificación de la masa muscular a partir de fórmulas predictivas. Las alteraciones extremas del metabolismo hídrico (deshidratación o edema generalizado) pueden alterar los resultados obtenidos. Sin embargo, tiene la ventaja de que es fácil de realizar en cualquier lugar a un coste asequible, lo que la convierte en una herramienta útil en trabajos de campo. Su correlación con la RM también es buena, pero muestra mayor variabilidad en los resultados respecto a las técnicas anteriormente citadas⁵⁸⁻⁶⁰.

La determinación de la excreción urinaria de creatinina es una medida directamente relacionada con la masa muscular total, pero requiere un control estricto de la dieta realizada y los resultados obtenidos presentan una gran variabilidad en un mismo individuo. Por último, las técnicas basadas en la antropometría sólo dan una aproximación muy indirecta y son dependientes del observador, por lo que hoy día no son recomendables en este campo.

Diagnóstico de la pérdida de fuerza muscular

Existen diferentes técnicas que permiten medir la fuerza muscular en diferentes grupos musculares, tanto a nivel de extremidades superiores como inferiores. Aunque es la función muscular a nivel de extremidades inferiores la que mejor se correlaciona con la función física, la medición de fuerza de manos también es un buen marcador. Los estudios en que se ha valorado la fuerza muscular mediante dinamómetro a nivel de mano (*handgrip* o prensión) o de extremidades (flexoextensión) han confirmado una progresiva pérdida de fuerza con el propio envejecimiento y su uso es apropiado para valorar la función muscular⁸. Se discute aún el valor de medir la potencia muscular (fuerza en función del tiempo), que parece guardar mejor correlación con ciertas actividades que la fuerza por sí misma.

Diagnóstico de la pérdida de función muscular

Un escalón más es la medida de la función o rendimiento muscular, un escalón intermedio entre la fuerza muscular y la discapacidad. Existen varios instrumentos válidos, como la Short Physical Performance Battery, el test de los 6 minutos o la medición de la velocidad de la marcha⁶¹.

Aunque sería demasiado prolijo, es importante recordar la importancia de realizar un correcto diagnóstico diferencial de la sarcopenia con la desnutrición proteico-calórica y la caquexia, ya que son procesos que pueden compartir alguna característica, pero que responden a mecanismos fisiopatológicos diferentes⁶²⁻⁶⁴.

Nutrición y músculo

La ingesta de proteínas constituye el elemento fundamental para lograr una adecuada masa muscular en la juventud que se mantenga hasta edades avanzadas. Por este motivo, es necesario optimizar la ingesta proteica en los mayores, ya que se estima que un 32-41% de las mujeres y un 22-38% de los varones con edad igual o superior a los 50 años consumen proteínas por debajo de las recomendaciones existentes (DRI [Dietary Reference Intakes])⁶⁵.

En las personas mayores coinciden algunos hechos fundamentales⁶⁶. Por una parte, la ingesta proteica es inadecuada, y de hecho se postula que las DRI para proteínas (0,8 g/kg/día) no son suficientes. Así, se propone alcanzar 1,0-1,2 g/kg/día hasta obtener resultados concluyentes en los estudios en proceso. De momento, no se aconseja exceder 1,6 g/kg/día, en un intento por evitar los efectos adversos relacionados con el deterioro de la función renal. El empleo de las DRI está basado en cálculos de balance nitrogenado que no expresan los requerimientos proteicos necesarios para prevenir la aparición de sarcopenia. Además, no considera las modificaciones que acompañan al envejecimiento (reducción de masa muscular, incremento de compartimento graso, cambios en ingesta alimentaria, niveles de actividad física y existencia de comorbilidad)⁶⁷. Por otra parte, existe una resistencia a la síntesis proteica y una incapacidad para reducir el catabolismo proteico. En edades medias, se mantiene un equilibrio entre síntesis y catabolismo de proteínas; sin embargo, este último

predomina en edades avanzadas. A continuación, se detallan las razones que sostienen este planteamiento:

- Las diferencias en la absorción intestinal de aminoácidos entre grupos de edad son inexistentes, excepto cuando se reduce el aporte de aminoácidos esenciales, lo que abre un papel fundamental en la intervención nutricional y en el desarrollo de la suplementación oral. Es de especial interés el caso de la leucina, ya que se ha descrito una menor sensibilidad a sus efectos en el anciano, lo que conlleva una resistencia anabólica que puede revertirse mediante un mayor aporte en la dieta. El aporte de su metabolito, denominado β -hidroxi- β -metilbutirato, se ha asociado con un aumento en la circunferencia braquial, fuerza prensora y masa muscular. Su empleo combinado con arginina y lisina en periodos de hasta 12 semanas conlleva una mejoría de parámetros de funcionalidad, fuerza, masa magra y síntesis proteica en mujeres ancianas⁶⁸.
- En el anciano se ha descrito una mayor resistencia a la insulina, que mejora al realizar ejercicio físico de tipo aeróbico⁶⁹. Su efecto sobre la síntesis proteica depende del aumento de vascularización muscular mediada por el óxido nítrico. En las personas mayores aumentan las concentraciones de endotelina-1 en respuesta a la secreción insulínica posprandial, actuando como antagonista del óxido nítrico⁷⁰. El aporte proteico eleva los niveles del factor de crecimiento de tipo insulina (IGF-1), que tiene efectos anabólicos sobre el músculo. Este sería otro punto importante al plantear la intervención terapéutica; de hecho, en todos los estudios se enfatiza la necesidad de realizar ejercicio para contrarrestar el desarrollo de sarcopenia.
- Papel del estrés oxidativo. Como se explicó antes con más detalle, el envejecimiento provoca un daño oxidativo en el ADN, proteínas y lípidos. El daño celular se explica por factores intrínsecos y extrínsecos. Dentro de los factores extrínsecos destaca una ingesta alimentaria pobre en elementos antioxidantes⁷¹, sobre todo carotenoides, que son el mejor marcador biológico del consumo de frutas y verduras. Desde el punto de vista nutricional, la ingesta de carotenoides puede contrarrestar este fenómeno y mejorar la calidad del músculo. Estos elementos forman parte de la membrana celular e inhiben la peroxidación lipídica. Su déficit se relaciona con un incremento en los niveles de IL-6⁷². Esto puede tener una trascendencia clínica, de hecho la disminución en los niveles séricos de carotenoides se relaciona en estudios multivariantes⁷³ con una mayor dificultad para la deambulación, una menor fuerza prensora y una menor capacidad flexoextensora en rodilla y cadera a los 6 años de seguimiento. La oxidación proteica secundaria al estrés oxidativo se relaciona de forma independiente con una menor fuerza de prensión en mujeres ancianas no institucionalizadas⁷⁴. Otros elementos antioxidantes procedentes de la dieta, pero menos estudiados, son selenio, vitamina E, alfa tocoferol, ascorbato y polifenoles.

Intervención nutricional

El tratamiento de la sarcopenia tiene tres grandes pilares: la intervención nutricional, el ejercicio físico y, posiblemente, la intervención farmacológica. Revisaremos brevemente cada uno de ellos.

Recomendaciones sobre ingesta proteica

Para lograr una síntesis proteica muscular adecuada es fundamental el aporte de aminoácidos derivados de la dieta. Algunos autores defienden⁷⁵ abandonar la concepción de requerimientos proteicos diarios a favor de profundizar en la cantidad de proteínas de alto valor biológico aportadas en cada comida y en el patrón de ingesta a lo largo del día. De esta forma, sería inútil considerar unos

aportes proteicos globales diarios si en alguna de las comidas no se llega a una ingesta mínima, lo que favorecería en ese momento el catabolismo proteico. Este enfoque se complica si se considera que la ingesta energética procede de varios principios inmediatos, y que el aporte de hidratos de carbono reduce la respuesta anabólica en relación con los sujetos de menor edad, ya que posiblemente la síntesis proteica en el anciano es resistente a la acción insulínica, independientemente de la tolerancia a la glucosa. En este sentido, la introducción del factor ejercicio mejora la sensibilización del músculo ante el estímulo nutricional. Incluso se pueden obtener beneficios añadidos optimizando el momento de aporte proteico. Así, se ha observado que la ingesta de aminoácidos esenciales como la leucina mejora la síntesis proteica cuando se ofrece al finalizar la actividad física. Se ha demostrado un incremento del 25% en el área transversal del músculo cuádriceps y de un 15% en la fuerza extensora cuando un suplemento oral se tomaba inmediatamente tras el ejercicio, pero no 2 h después^{76,77}. Esto se ha podido comprobar igualmente en sujetos encamados, en los que el empleo combinado de ejercicio de resistencia y suplementación oral atenúa las pérdidas de masa y fuerza musculares⁷⁸. Si el individuo consume ya una cantidad de proteínas adecuada, no se aprecian tan claramente estos efectos⁷⁹.

El efecto estimulante de los aminoácidos esenciales se debe a la acción directa de la leucina en el inicio de la síntesis proteica⁸⁰. El músculo del anciano es más sensible al efecto negativo de la inactividad y requiere un mayor aporte proteico que el recomendado. Aumentar la proporción de leucina en una mezcla de aminoácidos esenciales puede mejorar la respuesta anabólica muscular en el sujeto mayor por diferentes mecanismos⁸¹ (vías intracelulares de síntesis proteica muscular y mecanismos independientes de la insulina) y ser similar al observado en sujetos jóvenes. Este efecto anabólico se mantiene a largo plazo, aunque el proceso de síntesis proteica muscular es saturable, por lo que el aporte de aminoácidos esenciales debe respetar ciertos niveles⁸². Por otra parte, el volumen y el aporte energético de los suplementos utilizados debe ser razonable para no enlentecer el vaciamiento gástrico y aumentar la saciedad. Para alcanzar la máxima eficacia en la formulación se deben aportar los nutrientes que sean absolutamente necesarios para la síntesis proteica, minimizando las fuentes de energía procedentes de aminoácidos no esenciales e hidratos de carbono. En la tabla 3 se señalan algunos puntos fundamentales acerca de los requerimientos de proteínas.

Otros aspectos

El único elemento nutricional que ha demostrado mejorar la fuerza y disminuir el riesgo de caídas y fracturas en personas mayores en estudios controlados y aleatorizados es la vitamina D, como se comentará en el apartado de tratamiento farmacológico⁸³. La suplementación con ácido linoléico disminuye las concentraciones de IL-6 en ancianos varones, pero no en mujeres. Su efecto sobre la masa y la fuerza muscular es mínimo, aunque su uso se acompaña de un discreto aumento de la grasa corporal⁸⁴. Un metaanálisis⁸⁵ valoró el efecto de los suplementos dietéticos sobre el aumento de masa y fuerza muscular; de los 250 compuestos estudiados, tan solo la creatina y el β -hidroxi- β -metilbutirato incrementaban fuerza y masa musculares en combinación con el ejercicio de resistencia. El efecto de la creatina está relacionado con la expresión de cadenas pesadas de miosina y con una acción anticatabólica sobre ciertas proteínas, mientras que el β -hidroxi- β -metilbutirato reduce el catabolismo proteico.

Por tanto, en el enfoque terapéutico de la sarcopenia son fundamentales la realización de ejercicio y la ingesta proteica, que en muchos casos debe alcanzarse mediante suplementos orales, especialmente en el sujeto desnutrido. Se considera esencial el efecto sinérgico existente entre suplementación y ejercicio físico,

Tabla 3
Algunos conceptos interesantes sobre recomendaciones dietéticas

<p>La mayoría de los adultos se benefician de ingestas proteicas superiores a las establecidas por las Dietary Reference Intakes</p> <p>Este aporte aumentado es beneficioso, no solo para mantener la masa muscular, sino para el manejo de otras entidades como la obesidad, la osteoporosis, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico</p> <p>Los requerimientos de proteínas son proporcionales al peso corporal, no a la ingesta de energía, ya que ésta se reduce con el envejecimiento</p> <p>Las necesidades de proteínas aumentan en 1% por cada descenso de 100 Kcal en la ingesta energética por debajo de las 2000 Kcal diarias</p> <p>Un estilo de vida sedentario reduce la eficiencia de los aminoácidos. La calidad de la dieta y la actividad física son los factores limitantes para mantener un adecuado recambio proteico que permita la regeneración muscular</p> <p>La síntesis proteica muscular requiere al menos 30 g de proteínas totales o 15 g de aminoácidos esenciales. La leucina sería un aminoácido básico</p> <p>La edad altera la digestión y biodisponibilidad de algunas proteínas. Respecto a las proteínas de la leche, se absorben mejor las proteínas procedentes del suero que las caseínas</p>

Tomada de Whigham et al⁸⁴.

especialmente en aquellas personas que no alcanzan unos requerimientos proteicos mínimos^{86,87}.

Ejercicio físico

Como se ha comentado, la potencia muscular alcanza un pico máximo entre la segunda y la tercera décadas de la vida, manteniéndose hasta los 45-50 años, comenzando entonces a disminuir^{88,89}. La velocidad de esta reducción depende de multitud de factores, pero uno de los fundamentales es, sin duda, la actividad física. Está demostrado que la sarcopenia empeora con el desuso del músculo y que la inactividad produce una mayor y más rápida pérdida de masa muscular. Sin embargo, incluso los atletas veteranos desarrollan sarcopenia, lo que sugiere que esta entidad no puede ser completamente prevenida sólo con la actividad física. Pero es evidente que el estilo de vida sedentario típico en los países occidentales, que afecta a todas las edades pero especialmente a los ancianos, hace que la inactividad acelere la pérdida de masa muscular.

Es preciso distinguir entre actividad física (cualquier movimiento del cuerpo producido por una contracción de la musculatura esquelética que aumenta el gasto energético), ejercicio físico (es una subcategoría de la actividad física en la cual se realizan de una manera voluntaria, estructurada y repetitiva cierto tipo de movimientos corporales, con o sin la intención explícita de mejorar alguna característica del bienestar físico) y del bienestar físico o *fitness*, que se refiere a una serie de características que contribuyen a la capacidad de poder realizar trabajo físico: capacidad cardiorrespiratoria, potencia muscular, equilibrio, flexibilidad, composición corporal, etc.

Existen cuatro modalidades de ejercicio físico que pueden ser beneficiosos para los ancianos^{90,91}: ejercicios de resistencia o potenciación muscular, aeróbicos, de equilibrio y de flexibilidad o elasticidad. En relación con la sarcopenia, no existe un tipo de ejercicio específico, todos parecen tener alguna utilidad, aunque los más beneficiosos son los de resistencia o potenciación muscular.

Ejercicios de resistencia

Consisten en la realización de contracciones dinámicas o estáticas contra una resistencia⁹². Pueden realizarse levantando pesas, con máquinas de resistencia o utilizando bandas elásticas. Estos ejercicios no solo aumentan la masa y potencia muscular, sino que mejoran otros aspectos como el equilibrio, la capacidad aeróbica, la flexibilidad, y otras limitaciones funcionales, como la velocidad de marcha, la capacidad de levantarse de una silla o la capacidad de subir escaleras, por lo que contribuyen a mantener la independencia funcional^{93,94}. Las recomendaciones específicas son realizar estos ejercicios con pesas, 2-3 días por semana, en 1-3 series de 8-12 repeticiones cada una, que incluyan los 8-10 grupos musculares mayores, con una intensidad del 70-80% de la potencia máxima que puede realizarse con ese grupo muscular y con un descanso de un minuto entre las series^{95,96}. Los movimientos deben ser realizados lentamente y el aumento de intensidad debe ser progresivo para

evitar lesiones. Para pacientes muy debilitados u hospitalizados pueden emplearse lastres de tobillo para fortalecer los cuádriceps y los flexores de la cadera para recuperar o mantener o mejorar la capacidad de caminar. Suelen ser bien tolerados incluso por los muy mayores, institucionalizados y muy frágiles. Está ampliamente demostrado que los ejercicios de resistencia producen un incremento de la masa y potencia muscular algo más pequeño en términos absolutos en mayores que en jóvenes, pero similar en términos relativos. Latham et al^{97,98} han revisado recientemente la literatura sobre los programas de fortalecimiento muscular en ancianos. Su análisis ha demostrado un incremento en la potencia muscular entre moderado y grande, tanto en ancianos que viven en la comunidad como en institucionalizados.

Ejercicio aeróbico

Los ejercicios aeróbicos de intensidad media o moderada, como caminar o bicicleta estática a un 60% de la frecuencia cardiaca máxima, han demostrado su utilidad en la mejora de las prestaciones cardiovasculares y en actividades tales como caminar o levantarse de una silla. Se recomienda la realización de alguna de estas actividades (por ejemplo caminar) entre 3 y 7 días a la semana, 20-60 min por sesión, a una intensidad alrededor del 40-60% de la reserva cardiaca máxima. Por supuesto, el aumento del tiempo y la intensidad debe ser progresivo.

Ejercicio de equilibrio

Los ejercicios de equilibrio han demostrado eficacia en ancianos sanos y en aquellos con alteraciones de la movilidad. Respecto al tipo de ejercicio, el taichi y una intervención multifactorial que combina ejercicios de resistencia y equilibrio han demostrado eficacia en reducir las caídas. Ejemplos de ejercicios de equilibrio incluyen además del taichi, la marcha en tándem, mantenerse en pie sobre un solo pie, subir y bajar escaleras lentamente, caminar sobre las puntas y los talones, etc. Se recomiendan estos ejercicios entre 1 y 7 días por semana, en 1-2 series de 4-10 ejercicios diferentes, aumentando la dificultad progresivamente.

Ejercicios de flexibilidad

La elasticidad o flexibilidad disminuye con la edad y se acentúa por las deformidades óseas, la debilidad muscular, el acortamiento de los tendones y la menor elasticidad tisular frecuentes en los ancianos. Esta disminución de la elasticidad se asocia a un aumento de la incapacidad física. Se recomiendan ejercicios encaminados a aumentar la amplitud de los movimientos de los grupos musculares mayores 1-7 días en semana. La distensión del músculo debe mantenerse unos 20 s. La intensidad debe aumentarse progresivamente.

Intervenciones farmacológicas

El reconocimiento de la importancia de la sarcopenia en la aparición de la discapacidad está promoviendo la investigación sobre las posibilidades de que una intervención farmacológica pueda intervenir en su curso. Sin embargo, la falta de criterios diagnósticos y de acuerdos sobre las medidas de resultados relevantes en los ensayos clínicos, que tampoco han sido aún definidas por las agencias reguladoras, está frenando la investigación y dificultando la interpretación de los resultados de los pocos estudios clínicos publicados. El número de moléculas en fase preclínica es, sin embargo, enorme y abre perspectivas de futuro prometedoras⁹⁹.

La mayoría de los ensayos clínicos sobre la utilidad de fármacos en la sarcopenia se han basado en el uso de hormonas anabolizantes. En estos ensayos clínicos debe diferenciarse si el tratamiento hormonal empleado ha tenido en cuenta la determinación previa de los niveles de la hormona en cuestión porque, como se verá más adelante, es de suma importancia en la interpretación de los resultados obtenidos. A continuación, se revisan muy brevemente algunos de los medicamentos de los que existen datos más sólidos en seres humanos.

Vitamina D

La administración de vitamina D disminuye el riesgo de caídas, tanto en ancianos de la comunidad como institucionalizados¹⁰⁰; sin embargo, sus efectos sobre la masa muscular, la fuerza muscular¹⁰¹ y el rendimiento arrojan resultados controvertidos¹⁰². Probablemente, el tratamiento con vitamina D en la sarcopenia adquiere mayor efectividad cuando se administra a personas con déficit de esta vitamina y forma parte de un tratamiento multifactorial. La forma farmacológica más empleada es el colecalciferol. La dosis no debe ser inferior a 800 U/día y en la evaluación de la respuesta terapéutica deben tenerse en cuenta las variables clínicas y los niveles plasmáticos de 25-OH-D3 (1.000 U/día aumentan en 10 ng/ml los niveles a los 3-4 meses de tratamiento)¹⁰³.

Hormonas esteroideas sexuales

La premisa que sostiene la utilización de hormonas esteroideas en la sarcopenia se basa en que esta terapia hormonal sustitutiva altera la expresión de los genes a nivel muscular, aumenta la masa muscular y este aumento de la masa muscular aumenta la fuerza¹⁰⁴.

La testosterona disminuye con la edad, tanto en varones como en mujeres, aunque son los niveles de testosterona libre los que guardan una mejor correlación con la masa que con la fuerza muscular¹⁰⁵. La testosterona exógena administrada a personas con hipogonadismo aumenta la fuerza de prensión¹⁰⁶, la fuerza muscular global⁷⁶ y el rendimiento físico¹⁰⁷. En varones sanos también se ha observado un aumento moderado de la fuerza muscular global y de la masa muscular con la administración de testosterona o dihidrotestosterona¹⁰⁸, pero no de la fatigabilidad¹⁰⁹. Cuando todos los sujetos reciben vitamina D y calcio, parece que el efecto de la testosterona sobre la fuerza muscular desaparece, manteniéndose sólo un aumento de la masa muscular y una disminución de la masa grasa corporal total¹¹⁰. Las dosis de testosterona utilizadas en estos estudios son de unos 5 mg/día y la administración bien puede ser oral o transdérmica¹¹⁰, existiendo un buen perfil de seguridad a estas dosis en sujetos con niveles disminuidos de andrógenos. No obstante, es importante recordar los potenciales efectos secundarios de la administración de andrógenos, como son el aumento de la masa eritrocitaria, el aumento del riesgo cardiovascular, la retención hidrosalina, la ginecomastia, la inducción y exacerbación de las apneas del sueño y el riesgo de neoplasia de próstata.

La dehidroepiandrosterona disminuye con la edad y se correlaciona de forma independiente con el área muscular de la pantorrilla

y con la fuerza muscular¹¹¹. Los estudios muestran resultados contradictorios. Así, la administración de 50 mg/día durante 12 semanas en mujeres posmenopáusicas, cuando se combina con ejercicios de resistencia, no muestra beneficios adicionales a corto plazo¹¹² ni tampoco a largo plazo en varones y mujeres con niveles bajos previos¹¹³ o con niveles normales¹¹⁴, mientras que dosis más elevadas de 100 mg/día durante 6 meses aumentan la masa muscular en varones, pero no en mujeres¹¹⁵.

La mayoría de los estudios realizados en mujeres posmenopáusicas apuntan a que la sustitución estrogénica no aumenta la fuerza muscular a corto plazo^{116,117} ni a largo plazo¹¹⁸. La tibolona, un compuesto de perfil hormonal estrogénico, progestágeno y androgénico, ha mostrado a medio plazo, a dosis de 2,5 mg/día, un aumento en la fuerza de prensión¹¹⁹.

Hormona del crecimiento

Los niveles de hormona del crecimiento (GH) disminuyen con la edad. El primer gran ensayo realizado en personas mayores sanas a los que se administró dosis 0,3 mg/kg 3 veces por semana de GH durante 6 meses mostró un aumento de la masa muscular, pero no de la fuerza muscular y todo ello a costa de elevados efectos adversos¹²⁰. Posteriormente, se ha visto que la administración de GH, además de aumentar la masa muscular, podría aumentar la fuerza muscular, el número de fibras tipo II¹²¹ y la velocidad de la marcha, pero estos efectos desaparecerían a las 8 semanas una vez suspendido el tratamiento¹²². Recientemente, se han analizado los efectos de la GH sobre la masa muscular en ancianos con déficit de GH después de 10 años en tratamiento sustitutivo y se ha observado que la masa muscular aumenta, como lo hace de forma transitoria la fuerza flexora de la rodilla¹²³. También se han realizado ensayos que han combinado la GH con la testosterona en varones o con estradiol y progesterona en mujeres, viéndose un aumento de la masa muscular a las 26 semanas, pero sin prácticamente efecto sobre la fuerza muscular, a expensas de graves efectos adversos como edema, síndrome del túnel carpiano, artralgias e intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus¹²⁴. Otros, en cambio, realizados reciente y exclusivamente en varones han mostrado un aumento en la masa muscular y mejora de la capacidad aeróbica¹²⁵, aumento de la fuerza muscular, aunque a expensas de una ligera elevación de la presión arterial sistólica¹²⁶. En resumen, por el momento los riesgos de la GH siguen pareciendo mayores que los beneficios como para recomendar su uso clínico, que está lejos de ser autorizado.

Actualmente, también se están realizando ensayos con agentes miméticos de la grelina (la grelina estimula la secreción de GH) u otros secretagogos de la GH. Todavía es pronto para sacar conclusiones, pero los primeros resultados son contradictorios. Así, la administración de un agente mimético de la grelina (MK-667) durante 12 meses no ha mostrado ni un aumento de la masa muscular ni de la fuerza en ancianos sanos¹²⁷. Por el contrario, la administración de capromorelina en ancianos con limitación funcional leve aumentó no solo la masa muscular, sino también la marcha en tándem y disminuyó la fatiga durante los 6 meses de tratamiento¹²⁸. No obstante, ninguno de estos tratamientos es claramente superior a la actividad física.

Otros tratamientos farmacológicos

Se ha comprobado que los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) previenen el declive mitocondrial, mejoran la función endotelial y el metabolismo muscular¹²⁹, así como que los pacientes hipertensos que reciben tratamiento con IECA tienen una mayor área muscular y un declive de la velocidad de la marcha menor que aquellos hipertensos que toman otros antihipertensivos¹³⁰. El perindopril a dosis de 4 mg/día en ancianos

con problemas de movilidad aumenta la distancia recorrida en la prueba de los 6 min¹³¹. Sin embargo, recientemente después de 6 meses de tratamiento con fosinopril en ancianos con perfil de riesgo cardiovascular no se ha objetivado un aumento de la fuerza muscular ni del «rendimiento»¹³² ni cuando se han comparado IECA y antagonistas del calcio¹³³.

Existen más posibilidades de terapia farmacológica para la sarcopenia que están en desarrollo en diferentes dianas terapéuticas como los bloqueadores de la miostatina¹³⁴, los factores de crecimiento IGF-1 y MGF (factor de crecimiento mecánico), los moduladores androgénicos sintéticos¹³⁵, el factor neurofilico ciliar¹³⁶ o los betaagonistas⁹⁹ entre otros.

Conclusiones

La sarcopenia es un síndrome geriátrico frecuente y relevante para la práctica clínica diaria. Los cambios biológicos que conducen a la pérdida de fuerza y masa muscular se relacionan además, intrínsecamente, con los mecanismos del envejecimiento. No es, por tanto, sorprendente que la investigación en este campo esté creciendo exponencialmente y que la sarcopenia se haya colocado en los últimos años en el primer plano del interés geriátrico y gerontológico. Las personas que trabajan en estas disciplinas deben mantenerse al día en los conocimientos y participar, si es posible, en la investigación sobre la misma. El Observatorio de la Sarcopenia de la SEGG pretende ser un instrumento útil en la consecución de estos objetivos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Cruz-Jentoft A, Landi F, Topinkova E, Michel JP. Understanding sarcopenia as a geriatric syndrome. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:1-7.
- Cruz-Jentoft A, Baeyens JP, Bauer JM, Cederholm T, Land F, Martin FC, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39:412-23.
- Thomas DR. Sarcopenia *Clin Geriatr Med*. 2010;26:331-46.
- Doherty TJ. Invited review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95:1717-27.
- Melton 3rd IJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48:625-30.
- Castillo EM, Goodman-Gruen D, Kritiz-Silverstein D, Morton DJ, Wingard DL, Barrett-Connor E. Sarcopenia in elderly men and women: the Rancho Bernardo study. *Am J Prev Med*. 2003;25:226-31.
- Janssen YMW, Van Houten B, Borm PAJ, Mossman BT. Biology of disease: Cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest*. 1993;69:261-74.
- Balagopal P, Schimke JC, Ades P, Adey D, Nair KS. Age effect on transcript levels and synthesis rate of muscle MHC and response to resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;280:E203-208.
- Ji LL, Gomez-Cabrera MC, Vina J. Role of free radicals and antioxidant signaling in skeletal muscle health and pathology. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9:428-44.
- Sies H, Cadenas E. Oxidative stress: damage to intact cells and organs. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1985;311:617-31.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and ratiation chemistry. *J Gerontol*. 1956;11:298-300.
- Johnson JE, Mehler WR, Miquel J. A fine structural study of degenerative changes in the dorsal column nuclei of aging mice. Lack of protection by vitamin E. *J Gerontol*. 1975;30:395-411.
- Miquel J, Economos AC, Fleming J, Johnson Jr JE. Mitochondrial role in cell aging. *Exp Gerontol*. 1980;15:575-91.
- Herbst A, Pak JW, McKenzie D, Bua E, Bassiouni M, Aiken JM. Accumulation of mitochondrial DNA deletion mutations in aged muscle fibers: evidence for a causal role in muscle fiber loss. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62:235-45.
- Bua E, Johnson J, Herbst A, Delong B, McKenzie D, Salamat S, et al. Mitochondrial DNA-deletion mutations accumulate intracellularly to detrimental levels in aged human skeletal muscle fibers. *Am J Hum Genet*. 2006;79:469-80.
- Hacker TA, McKiernan SH, Douglas PS, Wanagat J, Aiken JMW. Age-related changes in cardiac structure and function in Fischer 344 x Brown Norway hybrid rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290:H304-311.
- Melov S, Tarnopolsky MA, Beckman K, Felkey K, Hubbard A. Resistance exercise reverses aging in human skeletal muscle. *PLoS ONE*. 2007;2:e465.
- Marzetti E, Wohlgemuth SE, Lees HA, Chung HY, Giovannini S, Leeuwenburgh C. Age-related activation of mitochondrial caspase-independent apoptotic signaling in rat gastrocnemius muscle. *Mech Ageing Dev*. 2008;129:542-9.
- Navarro A, Boveris A. The mitochondrial energy transduction system and the aging process. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007;292:C670-686.
- Johnston AP, De Lizio M, Parise G. Resistance training, sarcopenia, and the mitochondrial theory of aging. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33:191-9.
- Figueiredo PA, Powers SK, Ferreira RM, Appell HJ, Duarte JA. Aging impairs skeletal muscle mitochondrial bioenergetic function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2009;64:21-33.
- Lopez-Lluch G, Irusta PM, Navas P, de Cabo R. Mitochondrial biogenesis and healthy aging. *Exp Gerontol*. 2008;43:813-9.
- Reznick RM, Zong H, Li J, Morino K, Moore IK, Yu HJ, et al. Aging-associated reductions in AMP-activated protein kinase activity and mitochondrial biogenesis. *Cell Metab*. 2007;5:151-6.
- Vina J, Gomez-Cabrera MC, Borrás C, Froio T, Sanchis-Gomar F, Martínez-Bello VE, et al. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61:1369-74.
- Puigserver P, Spiegelman BM. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1 alpha (PGC-1 alpha): transcriptional coactivator and metabolic regulator. *Endocr Rev*. 2003;24:78-90.
- Puigserver P, Wu Z, Park CW, Graves R, Wright M, Spiegelman BM. A cold-inducible coactivator of nuclear receptors linked to adaptive thermogenesis. *Cell*. 1998;92:829-39.
- Reid MB, Li YP. Tumor necrosis factor-alpha and muscle wasting: a cellular perspective. *Respir Res*. 2001;2:269-72.
- Lee CE, McArdle A, Griffiths RD. The role of hormones, cytokines and heat shock proteins during age-related muscle loss. *Clin Nutr*. 2007;26:524-34.
- Leger B, Derave W, De Bock K, Hespel P, Russell AP. Human sarcopenia reveals an increase in SOCS-3 and myostatin and a reduced efficiency of Akt phosphorylation. *Rejuvenation Res*. 2008;11:163-75.
- Greife JS, Cheng B, Rubin DC, Yarasheski KE, Semenkovich CF. Resistance exercise decreases skeletal muscle tumor necrosis factor alpha in frail elderly humans. *Faseb J*. 2001;15:475-82.
- Vasilaki A, McArdle F, Iwanejko LM, McArdle A. Adaptive responses of mouse skeletal muscle to contractile activity: The effect of age. *Mech Ageing Dev*. 2006;127:830-9.
- Cai D, Frantz JD, Tawa Jr NE, Melendez PA, Oh BC, Lidov HG, et al. IKKbeta/NF-kappaB activation causes severe muscle wasting in mice. *Cell*. 2004;119:285-98.
- Lin J, Wu H, Tarr PT, Zhang CY, Wu Z, Boss O, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature*. 2002;418:797-801.
- Hakimi P, Yang J, Casadesus G, Massillon D, Tolentino-Silva F, Nye CK, et al. Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse. *J Biol Chem*. 2007;282:32844-55.
- Musaro A, McCullagh K, Paul A, Houghton L, Dobrowolny G, Molinaro M, et al. Localized Igf-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet*. 2001;27:195-200.
- Potthoff MJ, Olson EN, Bassel-Duby R. Skeletal muscle remodeling. *Curr Opin Rheumatol*. 2007;19:542-9.
- Rosenberg IH. Summary comments. *Am J Clin Nutr*. 1989;50:1231-3.
- Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127:990S-1S.
- Evans WJ. What is sarcopenia? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1995;50 Suppl:5-8.
- 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.
- Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, et al. Sarcopenia: Its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging*. 2008;12:433-50.
- Gallagher D. Appendicular skeletal muscle mass: effects of age, gender and ethnicity. *J Appl Physiol*. 1997;83:229-39.
- Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147:755-63.
- Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:889-96.
- Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:1602-9.
- Janssen I, Baumgartner RN, Ross R, Rosenberg IH, Roubenoff R. Skeletal muscle cutpoints associated with elevated physical disability risk in older men and women. *Am J Epidemiol*. 2004;159:413-21.
- Masanés F, Culla A, Navarro-González M, Navarro-López M, Sacanella E, López-Soto A. Prevalencia de sarcopenia en ancianos sanos de la comunidad. *Rev Clin Esp*. 2008;208 Suppl:S65.
- Baumgartner RN. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:437-48.
- Visser M, Kritchevsky SB, Goodpaster BH, Newman AB, Nevitt M, Stamm E, et al. Leg muscle mass and composition in relation to lower extremity

- performance in men and women aged 70 to 79: the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:897–904.
50. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):S990–1.
 51. Jansen I. Influence of sarcopenia on the development of physical disability: the cardiovascular Health Study. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:56–62.
 52. Baumgartner RN, Wayne SJ, Waters DL, Janssen I, Gallagher D, Morley JE. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes.* 2004;12:1995–2004.
 53. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newnam AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med.* 2001;56:M146–156.
 54. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT, Roubenoff R. The health care costs of sarcopenia in United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:80–5.
 55. Woodrow G. Body composition analysis techniques in the aged adult: indications and limitations. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:8–14.
 56. Proctor DN, O'Brien PC, Atkinson EJ, Nair KS. Comparison of techniques to estimate total body skeletal muscle mass in people of different age groups. *Am J Physiol.* 1999;277:E489–495.
 57. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Gallagher D. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:378–83.
 58. Chien M, Huang T, Wu Y. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:1710–5.
 59. Janssen I, Heymsfield SB, Baumgartner RN, Ross R. Estimation of skeletal muscle mass by bioelectrical impedance analysis. *J Appl Physiol.* 2000;89:465–71.
 60. Salinari S, Bertuzzi A, Mingrone G, Capristo G, Scarfone A, Greco AV, et al. Bioimpedance analysis: a useful technique for assessing appendicular lean soft tissue mass and distribution. *J Appl Physiol.* 2003;94:1552–6.
 61. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beuchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:881–9.
 62. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Sreekumaran NK. Sarcopenia. *J Lab Clin Med.* 2001;137:231–43.
 63. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) «cachexia-anorexia in chronic wasting diseases» and «nutrition in geriatrics». *Clin Nutr.* 2010;29:154–9.
 64. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr.* 2007;26:389–99.
 65. Gaffney-Stomberg E, Insogna KL, Rodriguez NR, Kerstetter JE. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:1073–9.
 66. Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem.* 2010;21:1–13.
 67. Evans WJ. Protein nutrition, exercise and aging. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:S601–609.
 68. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition.* 2004;20:445–51.
 69. Fujita S, Rasmussen BB, Cadenas JG, Drummond MJ, Glynn EL, Sattler FR, et al. Aerobic exercise overcomes the age-related insulin resistance of muscle protein metabolism by improving endothelial function and Akt/mammalian target of rapamycin signaling. *Diabetes.* 2007;56:1615–22.
 70. 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.
 71. Fulle S, Protasi F, Di Tano G, Pietrangelo T, Beltrami A, Boncompagni S, et al. The contribution of reactive oxygen species to sarcopenia and muscle ageing. *Exp Gerontol.* 2004;39:17–24.
 72. Semba RD, Lauretani F, Ferrucci L. Carotenoids as protection against sarcopenia in older adults. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458:141–5.
 73. Semba RD, Blaum C, Guralnik JM, Moncrief DT, Ricks MO, Fried LP. Carotenoid and vitamin E status are associated with indicators of sarcopenia among older women living in the community. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15:482–7.
 74. Howard C, Ferrucci L, Sun K, Fried LP, Walston J, Varadhan R, et al. Oxidative protein damage is associated with poor grip strength among older women living in the community. *J Appl Physiol.* 2007;103:17–20.
 75. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12:86–90.
 76. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing.* 2004;33:548–55.
 77. 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.
 78. Little JP, Phillips SM. Resistance exercise and nutrition to counteract muscle wasting. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009;34:817–28.
 79. Verdijk LB, Jonkers RA, Gleeson BG, Beelen M, Meijer K, Savelberg HH, et al. Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:608–16.
 80. Fujita S, Volpi E. Amino acids and muscle loss with aging. *J Nutr.* 2006;136:S277–280.
 81. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. 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.
 82. Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, Gilkison C, Sanford AP, Casperson SL, et al. Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factor-I expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1630–7.
 83. Bischoff Ferrari HA. Validated treatments and therapeutic perspectives regarding nutritherapy. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:737–41.
 84. Whigham LD, Watras AC, Schoeller DA. Efficacy of conjugated linoleic acid for reducing fat mass: a meta-analysis in humans. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1203–11.
 85. Nissen SL, Sharp RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J Appl Physiol.* 2003;94:651–9.
 86. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, 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.
 87. Layman DK. Dietary Guidelines should reflect new understandings about adult protein needs. *Nutr Metab (Lond).* 2009;6:12.
 88. Lindle RS, Metter EJ, Lynch NA, Fleg JL, Fozard JL, Tobin J, et al. Age and gender comparisons of muscle strength in 654 women and men aged 20–93 years. *J Appl Physiol.* 1997;83:1581–7.
 89. Aniansson A, Sperling L, Rundgren A, Lehnberg E. Muscle function in 75 year old men and women: a longitudinal study. *Scand J Rehab Suppl.* 1983;9:92–102.
 90. Fiatarone-Singh MA. Exercise comes from age: rationale and recommendations for a geriatric exercise prescription. *J Gerontol Med Sci.* 2002;57A:M262–82.
 91. McDermott AY, Mermitz H. Exercise and older patients: prescribing guidelines. *Am Fam Physician.* 2006;74:437–44.
 92. Phillips SM. Resistance exercise: good for more than just grandma and grandpa's muscles. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007;32:1198–205.
 93. 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.
 94. Hagerman FC, Walsh SJ, Staron RS, Hikida RS, Gilders RM, Murray TF, et al. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. I. Strength, cardiovascular, and metabolic responses. *J Gerontol A: Biol Sci Med Sci.* 2000;55:B336–46.
 95. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41:1510–30.
 96. Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, Duncan PW, Judge JO, King AC, et al. Physical activity and public health in older adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1094–105.
 97. 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.
 98. Latham N, Anderson C, Bennett D, Stretton C. Progressive resistance strength training for physical disability in older people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. N.º: CD002759. DOI: 10.1002/14651858.CD002759.
 99. Lynch GS, Ryaal JG. Role of beta-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev.* 2008;88:729–67.
 100. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willet WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291:1999–2006.
 101. Latham NK, Anderson CS, Reid IR. Effects of vitamin D supplementation on strength, physical performance, and falls in older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51:1219–26.
 102. Annweiler C, Schott AM, Berrut G, Fantino B, Beuchet O. Vitamin D-related changes in physical performance: a systematic review. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:893–8.
 103. Stechschulte SA, Kirsner RS, Federman DG. Vitamin D: Bone and beyond, rationale and recommendations for supplementation. *Am J Med.* 2009;122:793–802.
 104. Bhasin S. Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58A:M1002–8.
 105. Van den Beld AW, De Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW. Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density, and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3276–82.
 106. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, Perry 3rd 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.
 107. Page ST, Amory JK, Bowman FD, Anawalt BD, Matsumoto AM, Bremner WJ, et al. Exogenous testosterone (T) alone or with finasteride increases physical performance, grip strength, and lean body mass in older men with low serum T. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:1502–10.

108. Kenneth J, Ottenbacher ME, Ottenbacher AJ, Acha AA, Ostir GV. Androgen treatment and muscle strength in elderly men: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:1666–73.
109. Storer TW, Magliano L, Woodhouse L, Lee ML, Dzekov C, Dzekov J, et al. Testosterone dose-dependently increases maximal voluntary strength and leg power, but does not affect fatigability or specific tension. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:1478–85.
110. Kenny AM, Kleppinger A, Annis K, Rathier M, Browner B, Judge JO, et al. Effects of transdermal testosterone levels, low bone mass, and physical frailty. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1134–43.
111. Valenti G, Denti L, Maggio M, Ceda G, Volpato S, Bandinelli S, et al. Effect of DHEAS on skeletal muscle over the life span: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:466–72.
112. Igwebuike A, Irving BA, Bigelow ML, Short KR, McConnell JP, Nair KS. Lack of dehydroepiandrosterone effect on a combined endurance and resistance exercise program in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:534–8.
113. Nair KS, Rizza RA, O'Brien P, Dhatriya K, Short KR, et al. DHEA in elderly women and DHEA or testosterone in elderly men. *N Eng J Med.* 2006;355:1647–59.
114. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, Fayet G, Forette F, Baulieu EE, et al. 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.
115. 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 advance men and women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:421–32.
116. Rimboom EL, Piehl-Aulin K, Ljunghall S, Ljunggren O, Naessén T. Six months of hormone replacement therapy does not influence muscle strength in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002;42:225–31.
117. Kenny AM, Kleppinger A, Wang Y, Prestwood KM. Effects of ultra-low-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53:1973–7.
118. Chen Z, Bassford T, Green SB, Cauley JA, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition—a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:651–66.
119. Meeuwswen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. Muscle strength and tibolone: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *BJOG.* 2002;109:77–84.
120. Papadakis MA, Grady D, Black D, Tierney MJ, Gooding GA, Schambelan, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med.* 1996;124:708–16.
121. Hennessey JV, Chromiak JA, Dellaventura S, Reinert SE, Puhl J, Kiel DP, et al. Growth hormone administration and exercise effects on muscle fiber type and diameter in moderately frail older people. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49:852–7.
122. Chu LW, Lam KS, Hu WJ, Hui SL, Chiu A, Chiu KC, et al. A randomized controlled trial of low-dose recombinant human growth hormone in the treatment of malnourished elderly medical patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1913–20.
123. Götherström G, Elbornsson M, Stibrant-Sunnerhagen K, Bengtsson BA, Johannsson G, Svensson J. Muscle strength in elderly adults with growth hormone (GH) deficiency after ten years of GH replacement. *Eur J Endocrinol.* 2010;163:207–15.
124. Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, Bellantoni MF, Busby-Whitehead J, Stevens TE, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2282–92.
125. Giannoulis MG, Sonksen PH, Umpleby M, Breen L, Pentecost C, Whyte M, et al. The effects of growth hormone and/or testosterone in healthy elderly men: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:477–84.
126. Sattler FR, Castaneda-Sceppa C, Binder EF, Schroeder ET, Wang Y, Bhasin S, et al. Testosterone and growth hormone improve body composition and muscle performance in older men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1991–2001.
127. Nass R, Pezzoli SS, Oliveri MC, Patrie JT, Harrell Jr FE, Clasey JL, et al. Effects of an oral ghrelin mimetic on body composition and clinical outcomes in healthy older adults: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:601–11.
128. White HK, Petrie CD, Lanschulz W, MacLean D, Taylor A, Lyles K, et al., Capromorelin Study Group. Effects of an oral growth hormone secretagogue in older adults. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:1198–2006.
129. Sumukadas D, Struthers AD, McMurdo ME. Sarcopenia—a potential target for Angiotensin-converting enzyme inhibition? *Gerontology.* 2006;52:237–42.
130. Onder G, Pennix BW, Balkrishnan R, Fried LP, Chaves PH, Williamson J, et al. Relation between use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and muscle strength and physical function in older women: an observational study. *Lancet.* 2002;359:926–30.
131. Sumukadas D, Withmam MD, Struthers AD, McMurdo ME. Effect of perindopril on physical function in elderly people with functional impairment: a randomized controlled trial. *CMAJ.* 2007;177:867–74.
132. Cesari M, Pedone C, Incalzi RA, Pahor M. ACE-inhibition and physical function: results from the Trial of angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors (TRAIN) study. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11:26–32.
133. Bunout D, Barrera G, De la Maza MP, Leiva L, Backhouse C, Hirsch S. Effects of enalapril or nifedipine on muscle strength or functional capacity in elderly subjects: A double blind trial. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2009;10:77–84.
134. Tsuchida K. Targeting myostatin for therapies against muscle-wasting disorders. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2008;11:487–94.
135. Solomon AM, Bouloux MG. Modifying muscle mass: the endocrine perspective. *J Endocrinol.* 2006;191:349–60.
136. Lynch GS. Emerging drugs for sarcopenia: age-related muscle wasting. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2004;9:345–61.