

Actualización en nutrición clínica

Sarcopenia en ancianos

ROSA BURGOS PELÁEZ

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

SARCOPENIA IN THE ELDERLY

Sarcopenia is defined as an age-associated loss of skeletal muscle mass and is a major contributory factor in disability and loss of independence in the elderly. Several mechanisms, both intrinsic to muscle itself and changes in the central nervous system, are involved in the etiopathogenesis of this process. Hormonal factors and lifestyles are also involved. Changes intrinsic to muscle include a reduction in the proportion of rapid (type II) fibers and mitochondrial DNA injury. In the spinal cord, loss of motor units occurs. Several hormones and cytokines affect muscle function and mass. An age-related reduction of testosterone and estrogens accelerates loss of muscle mass. Growth hormone has also been implicated in loss of lean body mass. Although sarcopenia cannot be completely reversed by exercise, physical inactivity accelerates the loss of muscle mass. Diagnosis of sarcopenia is hampered by the lack of reliable methods for measuring muscle mass. Several strategies have been tried to treat sarcopenia: administration of testosterone and growth hormone, nutritional therapy and physical exercise. Of all these therapeutic alternatives, only resistance exercise has been demonstrated to be effective in increasing skeletal muscle mass, whether associated with nutritional supplementation or not. Sarcopenia is directly related to fragility and is implicated in the etiopathogenesis of obesity, insulin resistance, and inflammation.

Key words: Sarcopenia. Aging. Muscular atrophy. Fragility.

La sarcopenia es la pérdida de masa muscular esquelética por 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 del sistema nervioso central, además de factores hormonales y de estilo de vida. Los cambios intrínsecos del músculo incluyen una reducción en la proporción de fibras musculares rápidas, tipo II, y daño del ADN mitocondrial. En la médula espinal, se produce pérdida de unidades motrices alfa. Diversas hormonas y citocinas afectan a la función y la masa muscular. La reducción de testosterona y estrógenos que acompaña a 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 se 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: administración de testosterona, hormona de crecimiento, tratamiento nutricional y ejercicio físico. De todas las alternativas terapéuticas, sólo el ejercicio físico de resistencia ha demostrado eficacia en incrementar la masa muscular esquelética, combinado o no con suplementación nutricional. La sarcopenia está directamente relacionada con la fragilidad y tiene implicaciones etiopatogénicas en la obesidad, la resistencia a la insulina y la inflamación.

Palabras clave: Sarcopenia. Envejecimiento. Atrofia muscular. Fragilidad.

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 pasados los 60 años. Esta disminución de masa muscular causa una disminución en la fuerza y la función musculares que está involucrada en la discapacidad del anciano. La sarcopenia incrementa el riesgo de caídas y fracturas y aumenta la vulnerabilidad a las lesiones, y consecuentemente puede ser causa de dependencia funcional y discapacidad en el anciano. La hospitalización que sigue a una caída a menudo origina más atrofia por desuso y precipita una disminución funcional que suele resultar en una pérdida definitiva de la independencia del anciano, con el consiguiente incre-

Correspondencia: Dra. R. Burgos Peláez.
Unidad de Nutrición Clínica. Hospital Universitario de Bellvitge.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: rburgos@csub.scs.es

Manuscrito recibido el 19-12-2005 y aceptado para su publicación el 6-3-2006

mento del gasto sanitario. El impacto económico de la sarcopenia se ha estimado en más de 18.000 millones de dólares en Estados Unidos². Las complicaciones que siguen a una caída constituyen la sexta causa de muerte en personas de más de 65 años. Por ello, la sarcopenia se integra en el síndrome del anciano frágil y es uno de los principales factores de riesgo de discapacidad y 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, hiperlipemia e hipertensión arterial en la población genéticamente susceptible.

EPIDEMIOLOGÍA

Hay pocos estudios epidemiológicos que hayan valorado la prevalencia de la sarcopenia en el anciano, por las dificultades en realizar las mediciones de composición corporal. Baumgartner et al³ realizaron un estudio en 880 ancianos de ambos sexos, y utilizaron para el diagnóstico la medición de la masa apendicular del músculo esquelético mediante absorciometría por energía dual de rayos X (DXA). Definieron sarcopenia como una masa muscular ≤ 2 desviaciones estándar de la media de la obtenida en jóvenes sanos en el estudio Rosetta 9 (estudio transversal en el que se evaluó la composición corporal en personas del área metropolitana de Nueva York). Con esta definición, la prevalencia de sarcopenia se incrementaba del 13 al 24% entre los 65 y los 70 años, y a más del 50% en personas mayores de 80 años. La prevalencia fue mayor en varones mayores de 75 años que en mujeres (el 58 frente al 45%). Janssen et al⁴ realizaron un estudio mediante resonancia magnética en 468 personas de ambos sexos entre 18 y 88 años de edad, y observaron un declive de la masa muscular esquelética a partir de la tercera década, más marcada al final de la quinta década. Esta pérdida se acentuaba en las extremidades inferiores, con importante repercusión en la movilidad funcional y la discapacidad.

En las mujeres posmenopáusicas, la prevalencia de sarcopenia se ha relacionado con la densidad mineral ósea y en mujeres con osteopenia es del 25% y en mujeres con osteoporosis, del 50%. Sin embargo, el índice de masa esquelética relativa no guarda correlación con la densidad mineral ósea, y parece que ambos están relacionados por su participación en la actividad física⁵.

CAMBIOS EN EL MÚSCULO RELACIONADOS CON EL ENVEJECIMIENTO

Las fibras musculares se clasifican en función de la actividad ATPasa de las isoformas de las cadenas pe-

TABLA 1. Cambios anatómicos en el músculo relacionados con el envejecimiento

1. Disminución de la masa muscular
2. Infiltración por grasa y tejido conectivo
3. Disminución del tamaño de las fibras tipo II sin cambios en el tipo I
4. Disminución del número de fibras tipo II
5. Reducción de la razón capilar/fibra
6. Acumulación de núcleos internos, fibras en anillo y fibras rotas
7. Desestructuración de miofilamentos y líneas Z
8. Proliferación del retículo sarcoplásmico y del sistema de t-túbulos
9. Acumulación de lipofusina y estructuras en bastón
10. Disminución del número de unidades motoras

sadas de miosina (CPM). Las fibras musculares tipo I son fibras rojas, de contracción lenta, resistentes a la fatiga y capaces de generar pequeñas cantidades de fuerza de larga duración. Tienen un metabolismo aerobio, un mayor número de mitocondrias, una red capilar extensa y mioglobina, una proteína hemo capaz de unir y almacenar oxígeno de la sangre. Las fibras musculares IIA y IIB son fibras blancas, de contracción rápida y elevada capacidad glucolítica; las fibras IIA son las de mayor capacidad oxidativa y más resistentes a la fatiga que las fibras IIB.

En el anciano se produce una disminución del número de fibras musculares, predominantemente del tipo II^{6,7}. Así, se produce un aumento relativo del número de fibras tipo I y una disminución en la actividad oxidativa muscular y de la densidad capilar. Los sarcómeros, las unidades funcionales del músculo, son reemplazados en la fibra muscular por grasa y tejido fibroso, lo que causa un acortamiento de la fibra y una reducción de la capacidad de contracción. Se produce una proliferación anómala del retículo sarcoplásmico y de núcleos internos, y también se puede ver fibras aberrantes, como las fibras en anillo⁸. En la tabla 1 se resumen los principales cambios en el músculo relacionados con el envejecimiento.

Con el envejecimiento también se ven cambios a nivel central, con una disminución del número de unidades motoras alfa del asta anterior de la médula espinal⁹. Todos estos cambios redundan en una reducción de la fuerza muscular (generación de fuerza $\times$ velocidad de contracción) y de la eficiencia muscular (fuerza muscular / unidad muscular), y un empobrecimiento de la coordinación de la acción muscular.

A nivel bioquímico se producen mutaciones en el ADN mitocondrial debido al daño oxidativo, con una reducción en la síntesis proteínica mitocondrial. Este fenómeno está ligado a la disminución en la actividad enzimática glucolítica y oxidativa, del fosfato de creatina, del almacén de adenosintrifosfato en la célula muscular y del volumen mitocondrial. Estos cambios metabólicos en el músculo contribuyen a disminuir la capacidad física general del anciano y suponen un componente importante en la reducción de la capacidad de utilizar oxígeno durante el ejercicio. Diversas

caspasas incrementan su actividad proteolítica con la edad, y en parte pueden causar el inicio de la degradación proteínica muscular y la pérdida de núcleos por la atrofia local y finalmente la muerte del miocito¹⁰.

La sarcopenia del anciano se diferencia claramente de la atrofia por desuso, en la que la disminución de la masa muscular no va acompañada de una disminución del número de fibras musculares ni de la fuerza muscular. En la atrofia por desuso se produce una mayor expresión de fibras musculares de tipo rápido¹¹.

ETIOPATOGENIA DE LA SARCOPENIA

Se han identificado diversos factores implicados en el desarrollo de la sarcopenia que inciden en los cambios musculares por envejecimiento¹². Por un lado, existen factores genéticos, a pesar de que no están bien identificados. La evidencia de que la sarcopenia puede iniciarse a una edad muy temprana y que tiene una relación directa con el peso en el momento del nacimiento, en ambos sexos y de forma independiente del peso y la altura en la edad adulta, son prueba de ello¹³.

De forma indudable, el déficit de esteroides sexuales que se produce con el envejecimiento tiene un gran impacto en el trofismo tanto del músculo como del hueso¹⁴. La disminución de las hormonas gonadales se acompaña de una activación de mediadores inflamatorios que pueden actuar como citocinas catabólicas para el músculo¹⁵.

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 del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en ancianos predicen la sarcopenia de una manera inversa, y actúan como un factor protector en varones¹⁶.

La pérdida de peso en el anciano exacerba la sarcopenia. La pérdida de peso en el anciano se salda con 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^{17,18}. No obstante, incluso sin mediar cambios en el peso, los estudios longitudinales muestran una pérdida progresiva de la masa muscular con el envejecimiento^{19,20}.

La actividad física se relaciona de forma inversa e independiente con la masa libre de grasa corporal, sobre todo en mujeres¹⁹. 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.

DIAGNÓSTICO DE LA SARCOPENIA

El diagnóstico de la sarcopenia está dificultado por la falta de un método de referencia para medir la masa

muscular esquelética y valores de referencia en la población sana. Por otra parte, se desconoce a partir de qué cantidad de masa muscular la función contráctil es deficiente.

Métodos para medir la masa muscular

1. Medidas antropométricas: medición de algunos perímetros, como la circunferencia muscular del brazo (CMB) o la circunferencia del muslo, comparándolos con valores de referencia para iguales edad y sexo. Se considera patológico un perímetro inferior al percentil 10.

2. DXA: se considera patológica la masa muscular medida mediante DXA < 2 desviaciones estándar (DE) de la media de masa muscular de jóvenes sanos. Puede subestimar la prevalencia de sarcopenia, ya que se carece de valores de normalidad para las personas ancianas.

3. Índice de masa muscular esquelética relativa = masa muscular esquelética apendicular / estatura. Se considera patológicos valores < 2 DE del índice de jóvenes sanos o < 7,26 en varones y 5,45 en mujeres³.

4. Medida de la calidad muscular, definida como la relación entre la fuerza muscular y la masa muscular. La calidad muscular de las extremidades inferiores se mide calculando la razón entre las fuerzas de flexión y de extensión de la rodilla medida con dinamómetro y la masa magra de la extremidad inferior medida por DXA.

5. Tomografía computarizada (TC): se puede valorar el área media muscular del muslo.

6. Resonancia magnética: al igual que la TC, puede valorar el área media muscular del muslo.

7. Potasio corporal total: medida indirecta de masa celular total del cuerpo, correlaciona bien con la masa muscular medida por DXA. El potasio corporal total disminuye con la edad de forma curvilínea. El ejercicio moderado-vigoroso es el mayor determinante del contenido en potasio de la masa libre de grasa²¹. Sus valores disminuyen a partir de los 30 años.

8. Excreción de creatinina urinaria: estima la masa magra, por ser un catabolito de las proteínas. No obstante, el índice creatinina/altura tiene una elevada variabilidad intrasujeto.

Métodos de medición de la fuerza muscular

1. Medida de la fuerza de prensión (*hand-grip*), mediante un dinamómetro. Debe considerarse el valor máximo alcanzado en 3 mediciones consecutivas en ambas manos.

2. *Time up to go*: mide la fuerza muscular de las extremidades inferiores. Se registra el mejor tiempo de 3 intentos de levantarse de una silla sin utilizar los brazos.

3. Medida de la velocidad de la marcha: se registra el tiempo necesario para caminar una distancia determinada de la manera más rápida y segura posible.

TRATAMIENTO DE LA SARCOPENIA

En el abordaje terapéutico de la sarcopenia se han ensayado varias estrategias²²:

1. Tratamiento sustitutivo con testosterona u otros anabolizantes.
2. Tratamiento sustitutivo con hormona de crecimiento humana (HGH).
3. Ejercicio físico de resistencia.
4. Tratamiento nutricional.
5. Intervenciones sobre citocinas y función inmunitaria.

Tratamiento sustitutivo con testosterona u otros anabolizantes

Testosterona

Las bajas concentraciones de testosterona se relacionan 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 varones jóvenes hipogonadales, el tratamiento sustitutivo con testosterona se asocia con un incremento en la masa magra, una disminución en la masa grasa y un incremento en la fuerza muscular y la síntesis proteínica muscular²³⁻²⁶. Sin embargo, hay 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 muscular²⁷⁻³¹. Además, algunos estudios que han utilizado dosis suprafisiológicas de testosterona en pacientes hipogonadales han obtenido resultados similares a los obtenidos con ejercicios de resistencia³². En ancianos, las concentraciones de testosterona disminuyen progresivamente con la edad. Además, las cifras de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se incrementan con la edad, por lo que la testosterona biodisponible es aun menor. La prevalencia de hipogonadismo es del 20% en varones mayores de 60 años, cifra que puede llegar a un 50% en varones mayores de 80 años.

No obstante, hay dudas acerca de la seguridad del tratamiento con testosterona en ancianos, en concreto sobre el riesgo para 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 de próstata tanto benignos como malignos, y se discute su efecto en la carcinogénesis de próstata. Igualmente se discute si el tratamiento sustitutivo en pacientes hipogonadales incrementa el riesgo cardiovascular por su efecto en el

metabolismo lipídico. En la tabla 2 se resumen algunos de los principales estudios aleatorizados 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 varones 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 solo estudio que incluyó a pacientes eugonadales²⁸, los beneficios del tratamiento sobre la masa ósea se observaron únicamente en el grupo de pacientes con hipogonadismo.

Dehidroepiandrosterona (DHEA)

La suplementación con DHEA se está investigando 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 con suplementación con DHEA para revertir los cambios fisiopatológicos asociados a la edad.

Morales et al³³ administraron 100 mg de DHEA 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 en la fuerza muscular en varones, no en mujeres. Sin embargo, otros investigadores no han conseguido reproducir los resultados de este grupo, y no se ha demostrado un incremento en la masa magra mediante la medida del contenido de potasio corporal³⁴.

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 con preferencia en el tejido muscular y óseo. A este respecto, se ha utilizado en modelos experimentales un SARM denominado S-4³⁵ que ha demostrado tener un potente efecto anabólico en músculo esquelético y el hueso, con mínimos efectos farmacológicos en la próstata.

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^{36,37}. En personas de mediana edad, la HGH tiene un efecto anabólico³⁸: 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. Sin embargo, en ancianos:

1. El tratamiento con HGH no incrementa la masa muscular ni la fuerza en ancianos^{39,40}.
2. Se obtiene mejorías biológicas (aumento de la masa magra, disminución de la masa grasa) que no se

TABLA 2. Estudios con testosterona en varones. Efecto en los parámetros de composición corporal y en la fuerza muscular

Referencia	Tipo de estudio	Edad (años)	Estado	Dosis de testosterona	Duración	Efectos observados
Brill, JCEM 2002 ³¹	EAC, doble ciego	68	Hipogonadal	5 g/día	4 semanas	→ fuerza → masa grasa → función sexual
Clague, Int J Androl 1999 ³⁰	EAC, doble ciego	68	Hipogonadal comunidad	200 mg i.m./ 2 semanas	12 semanas	→ fuerza prensión → fuerza muslo
Wittert, J Gerontol 2003 ^a	EAC, doble ciego	69	Hipogonadal comunidad	80 mg/12 h oral	12 meses	2% ↑ masa magra ↓ masa grasa → fuerza prensión y muslo
Kenny, J Gerontol 2000 ^b	EAC, doble ciego	76	Hipogonadal	5 mg/día TTS	12 meses	→ fuerza ↓ pérdida de masa ósea
Snyder, JCEM 1999 ²⁸	EAC, doble ciego	65	Hipogonadal/eugonadal	6 mg/día	36 meses	1,9 kg ↑ masa magra → fuerza muslo ↑ masa ósea lumbar pero no cadera en hipogonadales
Sih, JECM 1997 ²⁹	EAC, doble ciego	68	Hipogonadal comunidad	200 mg i.m./ 2 semanas	12 meses	10% ↑ fuerza prensión

EAC: ensayo clínico aleatorizado y controlado; TTS: transdérmico; →: se mantiene sin cambios; ↑: aumento; ↓: disminución.

^aWittert GA, Chapman IM, Haren MT, et al. 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.

^bKenny AM, Dawon L, Kleppinger A, et al. 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.

acompañan de un incremento de la fuerza ni de las actividades de la vida diaria.

3. 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^{41,42}.

4. El tratamiento combinado con HGH y testosterona ha demostrado un efecto positivo en la masa muscular. No obstante, los resultados en la fuerza muscular no son consistentes^{43,44}.

5. Se han ensayado otras estrategias para reproducir los efectos de la secreción natural pulsátil de HGH, como la administración pulsátil nocturna de gonadorelina. Los estudios realizados han mostrado un incremento del balance nitrogenado y un modesto incremento de la masa y la fuerza muscular en varones^{45,46}.

6. 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 ósea⁴⁷.

7. Los efectos secundarios de la HGH son mayores en ancianos^{48,49}: síndrome del túnel carpiano, ginecomastia, hiperglucemia, retención de fluidos, artralgias, hipotensión ortostática y elevado índice de abandonos del tratamiento.

Ejercicio físico de resistencia

El entrenamiento físico con ejercicios de resistencia en ancianos⁵⁰ mejora la masa muscular, la fuerza muscular, el equilibrio y la resistencia.

El ejercicio físico de resistencia es un estímulo para incrementar la fuerza y la masa muscular más potente que el ejercicio de fondo⁵¹. Los ejercicios que se han

demostrado más eficaces son los de alta intensidad (el 70-80% de la capacidad máxima)⁵². 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, pero con un entrenamiento adecuado se ha demostrado que los ancianos pueden llevarlos a cabo con seguridad, incluidos los muy ancianos⁵³. 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 3 se resumen los principales estudios que han utilizado ejercicios físicos de resistencia para evaluar su efecto en la fuerza muscular del anciano⁵⁴⁻⁶⁵.

El ejercicio físico debe ir acompañado de una ingesta proteínica 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 proteínico mayor y probablemente tienen unos requerimientos proteínicos más elevados que la población adulta no anciana. Algunos estudios han demostrado un efecto sinérgico entre la suplementación proteínica y el ejercicio físico^{53,66}, y probablemente en algunos casos la ingesta proteínica 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 en la sarcopenia. La mayoría de los estudios han sido realizados modificando el contenido proteíni-

TABLA 3. Efectos del ejercicio físico de alta resistencia en la fuerza muscular del anciano

Referencia	Tipo de estudio	Sexo	Edad media	Tipo de entrenamiento	Duración	Efectos observados
Brose ⁵⁸	EAC, comunidad	V/M	69	3/semana 80% CM	14 semanas	36% ↑ fuerza muslo
Carmeli ⁶⁶	EAC, residencia	V/M	82	3/semana 2-5 kg peso	12 semanas	10-15% ↑ fuerza muslo
Charette ⁵⁹	EAC, comunidad	M	69	3/semana 65-75% CM	12 semanas	28-115% ↑ fuerza muslo, 7% ↑ área fibras tipo 1, 20% ↑ área fibras tipo 2
Bamman ⁵⁷	EAC, sanos	V/M	69	3/semana 80% CM	25 semanas	82% ↑ fuerza muslo
Connelly ⁶⁴	EAC, comunidad	V/M	76	3/semana, dorsiflexión tobillo al 100% CM	2 semanas	15% ↑ fuerza tobillo
Vincent ⁶³	EAC, comunidad, sedentarios	V/M	68	3/semana, 50% CM	24 semanas	16% ↑ fuerza muslo 20% ↑ fuerza muslo
Ferry ⁶⁰	Sin grupo control. Sanos y activos	V	68	3/semana, 80% CM	24 semanas	20%
Frontera ⁵⁴	Sin grupo control. Sanos y sedentarios	V	60-72	3/semana, 80% CM	16 semanas	27% ↑ fuerza muslo
Frontera ⁶¹	EAC, sedentarios	M	74	3/semana, 85% CM	12 semanas	107% ↑ fuerza muslo
Fiatarone ⁵³	Sin grupo control, residencia	V/M	90	3/semana, 80% CM	8 semanas	39% ↑ fuerza muslo 174% ↑ fuerza muslo
Fiatarone ⁵⁵	EAC, residencia	V/M	87	3/semana, 80% CM	10 semanas	37-178% ↑ fuerza muslo
Lexell ⁵⁶	EAC, comunidad	V/M	70-77	3/semana, 85% CM	11 semanas	163% ↑ fuerza muslo
Roth ⁶²	EAC, comunidad, sedentarios	V/M	69	3/semana, 100% CM	13 semanas	5% ↑ volumen muscular muslo

EAC: ensayo clínico aleatorizado y controlado; CM: capacidad física máxima; ↑: incremento.

co de la dieta⁶⁷. Volpi et al⁶⁸ demostraron, en un estudio que utilizó aminoácidos marcados, que el incremento de los aminoácidos disponibles aumenta el anabolismo proteínico muscular medido en biopsias musculares del muslo. Este hecho demuestra que la biodisponibilidad proteínica es importante para el mantenimiento de la masa muscular, pero no resuelve la cuestión de la efectividad de la dieta hiperproteínica en el anciano.

Algunas evidencias señalan 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 proteínico de 0,8 g de proteína/kg de peso/día se ha acompañado de una disminución del área muscular del muslo medido mediante TC⁶⁹, lo que indica que el aporte proteínico debe ser mayor.

Se han realizado estudios suplementando la dieta con algunos aminoácidos específicos: glutamina, leucina y otros aminoácidos ramificados⁷⁰. Los resultados de la administración de leucina han sido favorables en adultos jóvenes, pues incrementaron 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-hidroxi-beta-metilbutirato (un metabolito de la leucina) en combinación con ejercicio de alta resistencia, pero este incremento de la masa muscular se ha acompañado de un discreto incremento en la fuerza muscular que no ha sido concordante en todos los grupos musculares analizados⁷¹.

Los aminoácidos que han demostrado capacidad para estimular el anabolismo proteínico muscular son los aminoácidos esenciales. Se han conseguido resultados positivos utilizando suplementación con 18 g de una combinación de 10 aminoácidos esenciales, mien-

tras que la adición de 22 g de aminoácidos no esenciales no produjo ningún efecto adicional en la síntesis proteínica⁷².

Los estudios que han combinado suplementación proteínica con ejercicio han obtenido sus mejores resultados cuando la suplementación se ha administrado inmediatamente después del ejercicio^{66,73}. Sin embargo, la utilización de suplementos proteínicos sin ejercicio no ha demostrado tener eficacia en incrementar la masa muscular^{53,74}.

La ingesta de hidratos de carbono con elevado índice glucémico junto con una mezcla de proteínas y aminoácidos justo después de realizar un ejercicio de resistencia tiene un efecto positivo en la síntesis de proteína muscular⁷⁵. Sin embargo, otros autores han constatado un efecto negativo en la síntesis proteínica muscular utilizando mezcla de hidratos de carbono y aminoácidos en ancianos, probablemente debido a una disregulación de la respuesta de las proteínas musculares a la insulina⁷⁶.

La suplementación nutricional en el anciano puede tener efectos negativos en la ingesta de la dieta convencional, y el resultado final de la intervención puede ser negativo⁵³. Por ello, se aconseja utilizar suplementos energéticamente densos y fraccionados de manera que no comprometan 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.

Intervenciones sobre las citocinas y la función inmunitaria

Se han utilizado diversas estrategias para modular la producción de citocinas que causan la pérdida de masa magra en la sarcopenia:

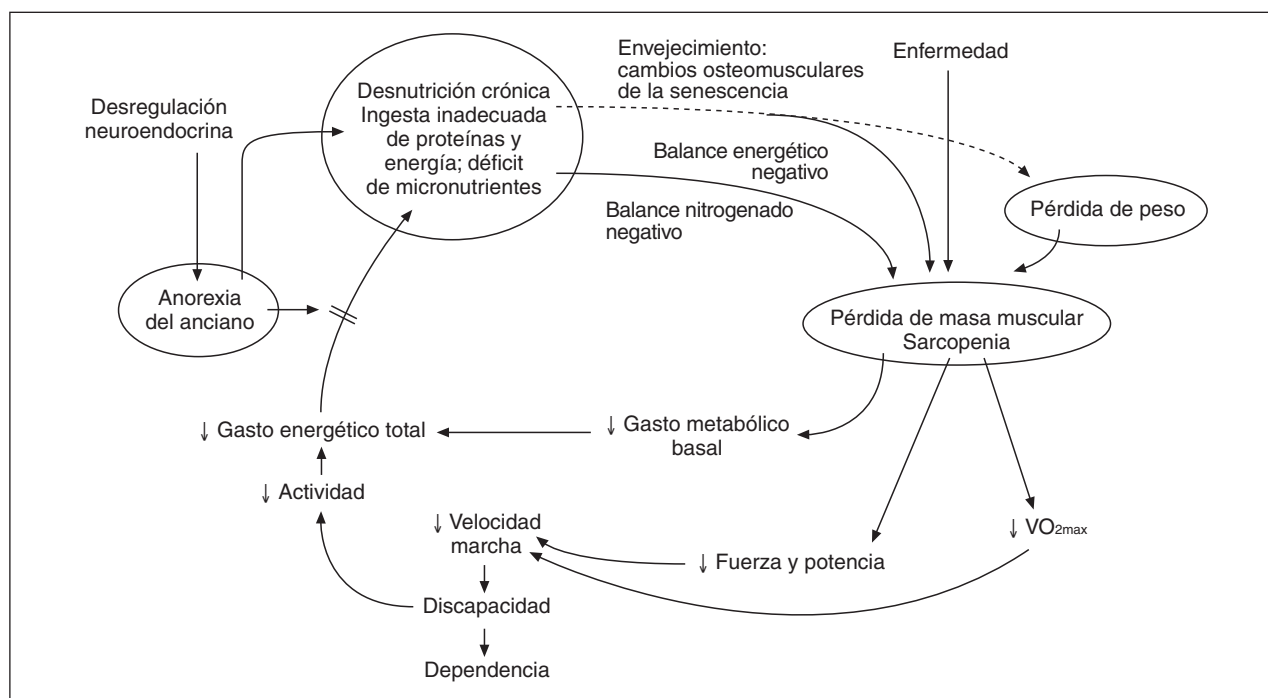


Fig. 1. Ciclo de la fragilidad. Tomada de Fried et al⁸³.

Pentoxifilina: disminuye la transcripción del ARN mensajero del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)⁷⁷. En otros modelos de caquexia ha contribuido a incrementar el peso. Sin embargo, no hay estudios en ancianos.

Talidomida: incrementa la degradación del ARNm de TNF- α . No hay estudios en población geriátrica⁷⁸.

Acetato de megestrol: disminuye la producción de interleucina (IL) 1, IL-6 y TNF- α ⁷⁹. 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 linfocitos⁸⁰.

Ácidos grasos omega 3: en modelos animales incrementan la ingesta en caquexias mediadas por citoquinas⁸¹. Sin embargo, no hay estudios en la población anciana.

SARCOPENIA Y FRAGILIDAD

La edad cronológica no es un buen criterio para establecer el estado físico o mental de una persona. Por ello, en el año 1990 ya se empezó a acuñar el concepto de anciano frágil, concepto que no incluye la edad cronológica en su definición⁸².

Fried et al⁸³ proponen una definición de anciano frágil como el anciano en que concurren 3 de los siguientes criterios:

- Pérdida de peso no intencionada.

- Debilidad muscular.
- Marcha lenta.
- Agotamiento.
- Actividad física escasa.

La “fragilidad” predice la discapacidad, el deterioro en la movilidad y el riesgo de caídas, hospitalización y muerte. Su prevalencia en sujetos sanos se ha estimado en un 7% de las personas mayores de 65 años y hasta de un 20% de los sujetos de más de 80 años.

En los ancianos frágiles hay diversas circunstancias que pueden exacerbar el riesgo de pérdida funcional del anciano, que se debe identificar y tratar (fig. 1), ya que causan que el anciano entre en un círculo patológico que se retroalimenta y origina más discapacidad:

- Pérdida de peso.
- Pérdida de masa muscular (sarcopenia).
- Anorexia.
- Desnutrición crónica por ingesta deficitaria de proteínas y energía.

Hay evidencias científicas de que la “fragilidad” corresponde a un fenotipo especial independiente de la edad y de la afección específica del anciano, en el que se ha detectado marcadores proinflamatorios y protrombóticos alterados⁸⁴. Por otro lado, la fragilidad exagera los cambios de la síntesis proteínica relacionados con la edad, e induce un incremento en el catabolismo proteínico y una disminución de la masa muscular. En este grupo de población, la suplementación nutricional a corto plazo (9 días) no ha sido capaz de revertir el catabolismo muscular⁸⁵.

SARCOPENIA Y OBESIDAD

La obesidad en el anciano actúa de forma sinérgica con la sarcopenia e incrementa la discapacidad: la sarcopenia causa debilidad muscular y los pacientes necesitan soportar un peso elevado debido a la obesidad. La prevalencia de obesidad en el anciano se está incrementando, por lo que el impacto de la “obesidad sarcopénica” se ha incrementado de forma paralela⁸⁶.

La sarcopenia y la obesidad se relacionan etiopatogénicamente de varias maneras. Con el envejecimiento, la actividad física se reduce, con lo que disminuye uno de los principales efectos tróficos en el músculo al mismo tiempo que predispone al anciano a un balance energético positivo y al aumento de peso, la mayor parte en forma de tejido adiposo. La pérdida de músculo reduce la masa del tejido diana disponible para la insulina, y se promueve una situación de resistencia a la insulina que a su vez promueve el síndrome metabólico y la obesidad. Además, el incremento de tejido adiposo estimula la producción de TNF- α , IL-6 y otras adipocinas que promueven la resistencia a la insulina y tienen un potencial efecto catabólico en el músculo, acelerando los cambios en la composición corporal típicos del proceso de envejecimiento⁸⁷. De esta manera se cierra un círculo vicioso que conduce a mayor incremento del tejido adiposo y mayor pérdida de músculo, hasta que se traspasa el dintel a partir del cual aparecen la discapacidad y las enfermedades como la hipertensión o la diabetes.

En pacientes obesos ancianos, un elevado porcentaje cumple criterios de fragilidad. Este grupo presenta menores fuerza muscular, capacidad de ejercicio, velocidad de la marcha, equilibrio, calidad de vida relacionada con la salud y calidad muscular⁸⁸.

SARCOPENIA E INFLAMACIÓN

El envejecimiento, por la disminución de los esteroides sexuales, se acompaña de un incremento en algunas citocinas catabólicas como el TNF- α y la IL-6, ambas relacionadas con la sarcopenia. En una cohorte del Framingham Heart Study, se demostró que las concentraciones de IL-6 eran predictoras de sarcopenia en mujeres. Además, las concentraciones más elevadas de TNF- α y de IL-6 se asociaron con una mayor mortalidad en ancianos no institucionalizados⁸⁹. Todo ello indica que la sarcopenia se produce en un ambiente proinflamatorio negativo que incide en la aparición de morbimortalidad en el anciano. Las concentraciones de proteína C reactiva también se han relacionado de forma inversa con la masa magra apendicular⁸⁷, y las concentraciones plasmáticas de IL-6 y TNF- α se asocian de forma inversa con la masa y la fuerza muscular en ancianos de 70-79 años⁹⁰. Diversas citocinas y algunas hormonas están relacionadas con el mecanismo de la anorexia del anciano: TNF- α , IL-1, IL-6, interferón gamma, leptina, CRF y otros.

Estas moléculas incrementan la anorexia en el anciano y motivan una menor ingesta tanto energética como proteínica que tiene efectos negativos en la masa muscular⁹¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doherty TJ. Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003;95:1717-27.
2. Janssen I, Shepard DS, Katzmarzyk PT. The healthcare costs of sarcopenia in the United States. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:80-5.
3. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998;147:755-63.
4. Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, et al. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol.* 2000;89:81-9.
5. Walsh MC, Hunter GR, Livingstone MB. Sarcopenia in premenopausal and postmenopausal women with osteopenia, osteoporosis and normal bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2006;17:61-7.
6. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:953-63.
7. Frontera WR, Hughes VA, Fielding RA, et al. Aging of skeletal muscle: a 12-yr longitudinal study. *J Appl Physiol.* 2000;88:1321-6.
8. Volpi E, Nazemi R, Fujita S. Muscle tissue changes with aging. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:405-10.
9. Kamel H. Sarcopenia and aging. *Nutr Rev.* 2003;61:157-67.
10. Leeuwenburgh C. Role of apoptosis in sarcopenia. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003;58:999-1001.
11. Mishra SK, Misra V. Muscle sarcopenia: an overview. *Acta Myol.* 2003;22:43-7.
12. Soto MA, Revuelta A, Gili P, et al. Buscando las bases biológicas de la fragilidad: la sarcopenia. *Actual Neurol Neurocienc Envejec.* 2003;1:331-40.
13. Sayer AA, Syddall HE, Gilbody HJ, et al. Does sarcopenia originate in early life? Findings from the Hertfordshire cohort study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2004;59:M930-4.
14. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences and preventions. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003;58:911-6.
15. Joseph C, Kenny AM, Taxel P, et al. Role of endocrine-immune dysregulation in osteoporosis, sarcopenia, frailty and fracture risk. *Mol Aspects Med.* 2005;26:181-201.
16. Payette H, Roubenoff R, Jacques PF, et al. 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.
17. Newman AB, Lee JS, Visser M, et al. 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.
18. Hebuterne X, Bermon 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.
19. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, et al. 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.
20. Hughes VA, Roubenoff R, Word M, et al. Anthropometric assessment of 10-y changes in body composition in the elderly. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:475-82.
21. 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.
22. Borst SE. Interventions for sarcopenia and muscle weakness in older people. *Age Ageing.* 2004;33:548-55.

23. Wang C, Swerdloff RS, Iranmanesh A, et al. Transdermal testosterone gel improves sexual function, mood, muscle strength and body composition parameters in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2839-53.
24. 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.
25. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. Testosterone replacement increases fat-free mass and muscle size in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:407-13.
26. Bhasin S. Testosterone supplementation for aging-associated sarcopenia. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003;58:1002-8.
27. Kenny AM, Prestwood KM, Gruman CA, et al. Effects of transdermal testosterone on bone and muscle in older men with low bioavailable testosterone levels. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M266-72.
28. Snyder PJ, Peachey H, Hannoush P, et al. 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.
29. Sih R, Morley JE, Kaiser FE, et al. Testosterone replacement in older hypogonadal men: a 12-month randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1661-7.
30. Cague 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.
31. Brill K, Weltman A, Gentili A, et al. 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.
32. Magliano L, Woodhouse LJ, Bhasin S, et al. Testosterone dose-dependently increases skeletal muscle mass in healthy men. *Med Sci Sports Exer.* 2004;36:S238.
33. Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, et al. 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;49:421-32.
34. Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, 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.
35. Gao W, Reiser PJ, Coss CC, et al. Selective androgen receptor modulator treatment improves muscle strength and body composition and prevents bone loss in orchidectomized rats. *Endocrinology.* 2005;146:4887-97.
36. Salomon F, Cuneo RC, Hesp R, et al. 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.
37. Jorgensen JO, Vahl N, Hansen TB, et al. 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.
38. 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.
39. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med.* 1990;323:1-6.
40. Papadakis MA, Grady D, Black D, et al. Growth hormone replacement in healthy older men improves body composition but not functional ability. *Ann Intern Med.* 1996;124:708-16.
41. Taaffe DR, Pruitt L, Reim J, et al. 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.
42. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, et al. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strength in older men. *Am J Physiol.* 1995;268:E268-76.
43. Brill K, Weltman A, Gentili A, et al. 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.
44. Blackman MR, Sorkin JD, Munzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002;288:2282-92.
45. Vittone J, Blackman MR, Busby-Whitehead J, et al. Effects of single nightly injections of growth hormone-releasing hormone (GHRH 1-29) in healthy elderly men. *Metabolism.* 1997;46:89-96.
46. 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.
47. Boonen S, Rosen C, Bouillon R, et al. 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.
48. Cohn L, Feller AG, Draper MW, et al. 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.
49. Yarasheski KE, Zachwieja JJ. Growth hormone therapy for the elderly: the fountain of youth proves toxic. *JAMA.* 1993;270:1694.
50. Latham NK, Bennett DA, Stretton CM, et al. Systematic review of progressive resistance strength training in older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2004;59:48-61.
51. Klitgaard H, Mantoni M, Schiaffino S, et al. 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.
52. Yarasheski KE. Exercise, aging and muscle protein metabolism. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003;58:918-22.
53. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994;330:1769-75.
54. Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, et al. Strength conditioning in older men: skeletal muscle hypertrophy and improved function. *J Appl Physiol.* 1988;64:1038-44.
55. Fiatarone MA, Marks EC, Ryan ND, et al. High-intensity strength training in nonagenarians. Effects on skeletal muscle. *JAMA.* 1990;263:3029-34.
56. Lexell J, Downham DY, Larsson Y, et al. 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.
57. Bamman MM, Hill VJ, Adams GR, et al. Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003;58:108-16.
58. Brose A, Parise G, Tamopolsky MA. Creatine supplementation enhances isometric strength and body composition improvements following strength exercise training in older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci.* 2003;58:11-9.
59. Charette SL, McEvoy L, Pyka G, et al. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol.* 1991;70:1912-6.
60. Ferri A, Scaglioni G, Pousson M, et al. Strength and power changes of the human plantar flexors and knee extensors in res-

- ponse to resistance training in older age. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:69-78.
61. Frontera WR, Hughes VA, Krivickas LS, et al. Strength training in older women: early and late changes in whole muscle and single cells. *Muscle Nerve*. 2003;28:601-8.
62. Roth SM, Ivey FM, Martel GF, et al. Muscle size responses to strength training in young and older men and women. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1428-33.
63. Vincent KR, Braith RW, Feldman RA, et al. Resistance exercise and physical performance in adults aged 60 to 83. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50:1100-7.
64. Connelly DM, Vandervoort AA. Effects of isokinetic strength training on concentric and eccentric torque development in the ankle dorsiflexors of older adults. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2000;55:B465-72.
65. Carmeli E, Reznick AZ, Coleman R, et al. Muscle strength and mass of lower extremities in relation to functional abilities in elderly adults. *Gerontology*. 2000;46:249-57.
66. Tamopolsky MA, Atkinson SA, MacDougall JD, et al. Evaluation of protein requirements for trained strength athletes. *J Appl Physiol*. 1992;73:1986-95.
67. Dreyer HC, Volpi E. Role of protein and amino acids in the pathophysiology and treatment of sarcopenia. *J Am Col Nutr*. 2005;24:S140-5.
68. Volpi E, Ferrando AA, Yeckel CW, et al. Exogenous amino acids stimulate net muscle protein synthesis in the elderly. *J Clin Invest*. 1998;101:2000-7.
69. Campbell WW, Trappe TA, Wolfe RR, et al. The recommended dietary allowance for protein may not be adequate for older people to maintain skeletal muscle. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M373-80.
70. 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.
71. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year old adults responds to dietary b-hydroxy-b-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr*. 2001;131:2049-52.
72. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:250-8.
73. Esmarck B, Andersen JL, Olsen S, et al. Timing of post exercise protein intake is important for muscle hypertrophy with resistance training in elderly humans. *J Physiol*. 2001;535:301-11.
74. Lauque S, Arnau-Battandier F, Mansourian R, et al. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents: a controlled trial. *Age Ageing*. 2000;29:51-6.
75. Suzuki M. Glycemic carbohydrates consumed with amino acids or protein right after exercise enhance muscle formation. *Nutr Rev*. 2003;61:S88-94.
76. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, et al. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:4481-90.
77. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, et al. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery*. 1991;110:192-8.
78. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: the role of cytokines. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:183-97.
79. Mantovani G, Maccio A, Esu S, et al. 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.
80. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, et al. 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.
81. Tisdale MJ, Dhese JK. Inhibition of weight loss by omega-3 fatty acids in an experimental cachexia model. *Cancer Res*. 1990;50:5022-6.
82. Kinney JM. Nutritional frailty, sarcopenia and falls in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2004;7:15-20.
83. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-56.
84. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr*. 2002;22:309-23.
85. Chevalier S, Gougeon R, Nayar K, et al. Frailty amplifies the effects of aging on protein metabolism: role of protein intake. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:422-9.
86. Roubenoff R. Sarcopenic obesity: the confluence of two epidemics. *Obes Res*. 2004;12:887-8.
87. Cesari M, Kritchevsky B, Baumgartner RN, et al. Sarcopenia, obesity and inflammation – results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:428-34.
88. Villareal DT, Banks M, Siener C, et al. Physical frailty and body composition in obese elderly men and women. *Obes Res*. 2004;12:913-20.
89. Roubenoff R, Parise H, Payette HA, et al. Cytokines, insulin-like growth factor-1, sarcopenia and mortality in very old community-dwelling men and women: the Framingham Heart Study. *Am J Med*. 2003;115:429-35.
90. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, et al. Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: the Health ABC study. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2002;57:M326-32.
91. Morley JE. Anorexia, sarcopenia and aging. *Nutrition*. 2001;17:660-3.