

José Andrés Rubio del Peral^{1,*}
M.^ª Sonia Gracia Josa²

1. Diplomado en Enfermería, Universidad de Jaén. Máster en Actividad Física y Salud, Universidad Pablo de Olavide, Sevilla. Hospital Comarcal Alcañiz, Teruel. Servicio Aragonés de Salud. Teruel. España.
2. Diplomada en Enfermería, Universidad de Zaragoza. Centro de Salud de Alcañiz, Teruel. Servicio Aragonés de Salud. Teruel. España.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rubiodelperal@gmail.com (J.A. Rubio del Peral).

Recibido el 11 de diciembre de 2017; aceptado el 30 de enero de 2018

Suplementos proteicos en el tratamiento y prevención de la sarcopenia en ancianos. Revisión sistemática

Protein supplements in the treatment and prevention of sarcopenia. A systematic review

RESUMEN

Objetivo: Conocer los resultados de las últimas publicaciones sobre sarcopenia en el anciano y el uso de complementos proteicos para su tratamiento y/o prevención. **Metodología:** Revisión sistemática sobre el uso de complementos proteicos en el tratamiento y prevención de la sarcopenia. La búsqueda se realizó en MEDLINE, Science Direct, SciELO, TRIP database y Dialnet. Se acotó al periodo 2011-2016. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y para valorar su calidad metodológica se usó la escala PEDro, seleccionando aquellos que tenían una puntuación igual o superior a 6. **Resultados:** El modo de aportar las proteínas en los 13 artículos revisados es muy variable. Estas se pueden dar diariamente, en 2-3 tomas, tras el ejercicio físico, generalmente de resistencia, con una frecuencia de 3-5 sesiones/semana. Las proteínas se suelen dar en forma de carne roja, queso, suero de leche o en estado puro, en cantidades que oscilan entre 20 y 45 g/día. Los aminoácidos esenciales rondan los 9 g/día y la leucina oscila entre 4 y 9 g/día. La suplementación con β -hidroxi- β -metilbutirato se encuentra entre 1,5-3,0 g/día. Estos aportes produjeron en general un aumento de la masa y la fuerza muscular, así como un incremento de la síntesis de proteínas musculoesqueléticas y del tamaño de la fibra muscular en el anciano. **Conclusiones:** En el enfoque terapéutico del síndrome de sarcopenia es fundamental la incorporación de proteínas de alto valor biológico a la dieta, que, junto al ejercicio de resistencia, van a tener un efecto sinérgico sobre el tejido muscular.

PALABRAS CLAVE: Sarcopenia, anciano, suplemento proteico, masa muscular, fuerza muscular.

ABSTRACT

Objective: To know the results of the latest researches on sarcopenia in the elderly and the use of protein supplements for their treatment and / or prevention. **Methodology:** Systematic review on the use of protein supplements in the treatment and prevention of sarcopenia. The search was carried out in MEDLINE, Science Direct, SciELO, TRIP database and Dialnet. It was limited to the period 2011/2016. Randomized clinical trials were included and PEDro scale was used to assess the methodological quality of them, including those with a score of 6 or higher. **Results:** The way to provide the proteins in the 13 articles reviewed is very variable. These can be given daily, 2-3 times, after physical exercise, usually resistance, with a frequency of 3-5 sessions / week. Proteins are usually provided in the form of red meat, cheese, buttermilk or pure, in amounts ranging from 20-45 g / day. Essential amino acids are around 9 g / day and leucine ranges from 4-9 g / day. Supplementation with β -hydroxy- β -methylbutyrate is between 1.5-3.0 g / day. These contributions generally resulted in an increase in muscle mass and strength, as well as an increase in the synthesis of musculoskeletal proteins and muscle fiber size in the elderly. **Conclusions:** In the therapeutic approach of sarcopenia syndrome, it is essential the incorporation of proteins of high biological value into the diet, which, together with resistance exercise, are going to produce a synergistic effect on muscle tissue.

KEYWORDS: Sarcopenia, aged, protein supplements, muscle mass, muscle strength.

■ INTRODUCCIÓN

El envejecimiento es un proceso natural y universal, donde interactúan variables como la genética, el medio ambiente, el estilo de vida y las enfermedades crónicas, entre otras, y de cómo lo hagan va a depender en gran medida el modo de envejecer. La vejez está asociada a una pérdida de masa muscular, denominada sarcopenia, que se inicia en la cuarta década de la vida con una disminución de fuerza de alrededor del 1%

al año y que se acelera con el transcurso de los años¹. La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y de la fuerza, con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad². La sarcopenia contribuye a una disminución de la capacidad funcional e independencia en las actividades de la vida diaria, y afecta a la calidad de vida de las personas mayores³. Existe una clara relación entre pérdida de masa y potencia muscular y la pérdida de inde-

pendencia funcional, que contribuye a las caídas, fracturas y necesidad de internamiento en instituciones sanitarias. La sarcopenia no solo va a tener consecuencias en la movilidad, sino también importantes repercusiones metabólicas, tanto en la regulación de la glucosa como en la masa ósea, el balance de proteínas o el control de la temperatura, entre muchas otras. Todas son, además, características compartidas con el síndrome de fragilidad.

La reducción de la masa y la fuerza muscular se atribuye a la disminución de fibras musculares, sobre todo las de tipo II o rápidas⁴. La pérdida de masa muscular relativa es más temprana y se sitúa entre los 30 y 40 años, mientras que la masa muscular absoluta no comienza a descender hasta la quinta década de la vida y es mayor en los miembros inferiores que en los superiores y en hombres más que en mujeres⁵.

La definición actual de sarcopenia incluye la pérdida de masa muscular, de fuerza y cambios cualitativos en el tejido muscular, y se considera que están implicados en dicha pérdida una amplia variedad de procesos como la alteración en la síntesis y degradación de proteínas, la inflamación, las alteraciones hormonales y la disfunción mitocondrial^{2,6}.

La prevalencia del síndrome de sarcopenia va a depender de la definición y de las técnicas utilizadas en su diagnóstico. Según Baumgartner et al.⁷ esta 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% de las mujeres, en las mismas franjas de edad. Por otro lado, el “Informe Mundial sobre el envejecimiento y salud” de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicado en septiembre de 2015, pone de relieve el rápido envejecimiento que está sufriendo la población mundial, indicando que entre los años 2000 y 2050 la proporción de personas mayores de 60 años se duplicará, pasando del 11% al 22%⁸. En España, los datos son más preocupantes, ya que está sufriendo un crecimiento de envejecimiento demográfico más rápido que el resto de los países de la comunidad europea. Las previsiones futuras señalan que en 2050 habrá 16 millones de personas mayores, que corresponde a un 30% de la población total⁹. La sarcopenia va a generar discapacidad, enfermedad y dependencia y por tanto debería convertirse en una prioridad para las autoridades sanitarias.

El estilo de vida, los hábitos alimentarios, la actividad física y la presencia de enfermedades son factores que determinan su evolución. De este modo, la sarcopenia se va a ver agravada por el déficit en la ingesta de proteínas, causando una disminución de la función general que conduce a la fragilidad. Hay evidencia de que las intervenciones en actividad física y nutrición son eficaces para disminuir la pérdida de masa magra y mejorar la fuerza muscular. El estilo de vida sedentario, que afecta especialmente a los mayores, hace que la inactividad acelere la pérdida de masa muscular. De este modo, se apuntan como potenciales intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de la sarcopenia el ejercicio físico, los suplementos nutricionales o ambas modalidades en conjunción.

■ OBJETIVO

Conocer los resultados de los últimos estudios sobre el síndrome de sarcopenia y el uso de complementos proteicos para su tratamiento y/o prevención.

■ METODOLOGÍA

Para la realización de esta revisión sistemática se consultaron publicaciones científicas indizadas en las siguientes bases de datos: MEDLINE a través de su buscador PubMed, Science Direct, SciELO, TRIP databa-

se y Dialnet, mediante la combinación de los descriptores del Medical Subjects Headings (MeSH) referentes a “sarcopenia”, “older people”, “aged”, “diet”, “protein supplements”, “dietetic supplements”, “muscle mass” y “muscle strength” y sus equivalentes en español: “sarcopenia”, “persona mayor”, “anciano”, “nutrición”, “alimentación”, “suplemento proteico”, “suplemento dietético”, “masa muscular” y “fuerza muscular”.

Para valorar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados sometidos a estudio usamos la escala PEDro y solo incluimos aquellos que presentaban una puntuación igual o superior a 6.

La búsqueda se acotó a las publicaciones comprendidas entre los años 2011 y 2016, aunque para la elaboración de los antecedentes y la contextualización del problema no se acotaron las fechas, buscando siempre publicaciones de calidad y de referencia en el síndrome de sarcopenia. Se buscaron ensayos clínicos controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas. A través de los ensayos clínicos aleatorizados obtuvimos pautas nutricionales proteicas para el tratamiento y prevención de la sarcopenia en los ancianos, mientras que con las revisiones sistemáticas pudimos obtener una visión amplia del síndrome y poder así contextualizarlo.

Las publicaciones fueron seleccionadas a partir del título y del resumen, y se obtuvo el texto completo para un análisis más detallado. La fecha de la última actualización de la búsqueda se realizó en diciembre de 2016.

Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados publicados en revistas indizadas de bases de datos internacionales, sujetas a revisión por pares y con acceso al texto completo.
- Publicaciones realizadas desde el año 2011 hasta diciembre de 2016.
- Las publicaciones deben ser sobre ancianos.
- Los artículos deben de haber sido publicados en inglés o español.
- Los trabajos originales deben incluir los suplementos proteicos como pauta principal del tratamiento nutricional en el síndrome de la sarcopenia.
- La información sobre la intervención debe ser detallada.

Criterios de exclusión

- Documentos de interés que no basaran su estudio en personas mayores.
- Publicaciones realizadas antes del año 2011.
- No se incluyen citas, actas de congresos, cartas al director o editoriales.
- Artículos donde los suplementos proteicos no son el componente principal de la pauta nutricional.

Para recoger los datos se ha usado un protocolo personalizado donde se registraron datos generales de la publicación, tipo de publicación, base de datos usada, descriptores del ámbito de estudio, edad de la población, duración del estudio, resumen, metodología utilizada, resultados obtenidos, puntuación PEDro y referencias bibliográficas.

■ RESULTADOS

Encontramos 13 artículos sobre suplementos proteicos y el síndrome de sarcopenia en el adulto mayor que cumplían los criterios de inclusión. De estos, 4 hacían referencia a aportes proteicos en general; 1 a suplementos proteicos en combinación con vitamina D; 1 a la suma de proteínas, vitamina D y calcio; 3 a la combinación de proteínas, el aminoácido leucina y vitamina D; 3 al aporte de β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB), metabolito de la leucina que influye en el mecanismo de acción

de la pérdida de masa muscular reduciendo el catabolismo proteico, y a la combinación de este último junto a los aminoácidos lisina y arginina (tabla 1).

La mayoría de estos autores usan los suplementos proteicos junto a una pauta de ejercicio físico^{10-14,17-21}, generalmente de resistencia progresiva, ya que este tipo de ejercicio es el que presenta los mejores resultados en cuanto a ganancia de masa y fuerza muscular en el tratamiento y prevención de la sarcopenia en el anciano, frente a otro tipo de ejercicios como los aeróbicos, flexibilidad, vibraciones o equilibrio, donde las ganancias no son tan evidentes, aunque se incluyen en diferentes pautas de entrenamiento donde estos ejercicios son combinados entre sí, por los beneficios que reportan al anciano cada uno de ellos.

El modo de aportar las proteínas en los artículos revisados es muy variable. Encontramos trabajos donde las proteínas se dan diariamente, repartidas en 2-3 tomas, y en otros donde solo se aportan tras la pauta de ejercicio físico, que suele tener una frecuencia de 3-5 sesiones semanales. Las proteínas se suelen dar en forma de carne roja, queso, suero de leche o en estado puro, en unas cantidades que oscilan entre 20 y 45 g/día. En cuanto al contenido de aminoácidos esenciales, estos rondan los 9 g/día, y el de leucina en concreto varía entre 4 y 9 g/día. La suplementación con HMB se encuentra entre 1,5 y 3,0 g/día. Estos aportes produjeron en general un aumento de la masa y la fuerza muscular, así como un incremento de la síntesis de proteínas musculoesqueléticas y del tamaño de la fibra muscular en el anciano.

■ DISCUSIÓN

El estado nutricional es fundamental en el mantenimiento de la fuerza muscular. Los ancianos tienen una tasa de catabolismo proteico mayor, de modo que sus necesidades proteicas son superiores a las del resto de edades. El requerimiento va a ser proporcional al peso y a la composición corporal, pero no a la ingesta de energía, ya que esta se reduce con el envejecimiento. El aporte proteico aumentado no solo va a ser beneficioso para la masa muscular, sino que también lo será para el manejo de otras entidades como la osteoporosis, la obesidad, la diabetes mellitus y el síndrome metabólico. Las necesidades proteicas van a aumentar en un 1% por cada descenso de 100 kcal en la ingesta energética por debajo de 2.000 kcal diarias²³. Un estilo de vida sedentario reduce la eficacia de los aminoácidos.

Para lograr una síntesis proteica muscular adecuada es fundamental el aporte de aminoácidos derivados de la dieta. Algunos autores defienden 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 día²⁴. Debe asegurarse un aporte proteico suficiente, aunque este dependerá de la situación del anciano y de la edad, ya que esta última va a alterar la función digestiva, así como la biodisponibilidad de algunas proteínas. Los requerimientos mínimos para la síntesis de proteínas estarán entorno a unos 30 g de proteínas diarios o 15 g de aminoácidos esenciales que si están adecuadamente repartidos a lo largo de las diferentes comidas y si son de alto valor biológico favorecerán la síntesis proteica^{25,26}. Son muchos los estudios encontrados sobre aportes proteicos en la sarcopenia^{10,12-18} y en todos ellos sus autores afirman que una ingesta adecuada de proteínas es parte fundamental del tratamiento de la sarcopenia.

Daly et al.¹⁰ dieron durante 24 semanas 240 g de carne roja, repartida en 3 porciones semanales, a mayores de 65 años, y comprobaron que además de mejorar la fuerza y la masa muscular, lo hizo también la función cognitiva. Alemán-Mateo et al.¹¹ suplementaron la dieta habitual de 132 ancianos con 210 g de queso *ricotta*, 3 veces al día, y vieron que

Tabla 1. Resultados de la búsqueda sobre suplementos proteicos y síndrome de sarcopenia

Intervención en sarcopenia & suplementos proteicos	Autores
Proteínas en general	Daly et al. ¹⁰ Alemán-Mateo et al. ¹¹ Dirks et al. ¹² Chalé et al. ¹³
Proteínas & vit. D	Bjorkman et al. ¹⁴
Proteínas, vit. D & calcio	Flodin et al. ¹⁵
Proteínas, leucina & vit. D	Bauer et al. ¹⁶ Verreijen et al. ¹⁷ Rondanelli et al. ¹⁸
β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB)	Stout et al. ¹⁹ Berton et al. ²⁰ Deutz et al. ²¹
HMB, Arginina & Lisina	Fuller et al. ²²

tras 12 semanas aumentó la masa muscular y el equilibrio y que atenuó la pérdida de fuerza muscular. La combinación de este aporte proteico y el ejercicio mejora la sensibilización del músculo ante el estímulo nutricional. Incluso se pueden obtener beneficios añadidos optimizando el momento del aporte proteico²⁴.

Diferentes estudios han demostrado que la ingesta de aminoácidos esenciales como la leucina mejora la síntesis proteica cuando se toman al terminar el ejercicio. Estudios como el de Paddon et al.²⁵ consiguieron un aumento del 25% del área transversal del cuádriceps y de un 15% de fuerza extensora tomando un suplemento oral de leucina inmediatamente después del ejercicio, frente a los que lo tomaban 2 horas más tarde. Este efecto igualmente se ha podido comprobar en sujetos encamados. Además, hay que destacar la importancia de ingerir hidratos de carbono de alto índice glucémico junto con los aminoácidos, tras realizar el ejercicio de resistencia, para favorecer la síntesis proteica²⁷.

La leucina tiene una acción fundamental en el inicio de la síntesis proteica. Aumentar la proporción de leucina en una mezcla de aminoácidos esenciales puede mejorar la respuesta anabólica muscular en el anciano, a través de vías intracelulares de síntesis proteica muscular y mecanismos independientes de la insulina, y ser similar a personas jóvenes. La dosis umbral de la leucina para la estimulación de la síntesis de proteína muscular en ancianos parece ser aproximadamente de 3 g, que corresponde a 25-30 g de una proteína de alta calidad. A partir de estos datos, se puede inferir que cualquier comida que contenga menos de la dosis de aminoácidos esenciales como la leucina sería menos anabólica para el músculo esquelético en los adultos mayores. Según Beasley et al.²⁸, los aminoácidos esenciales estimulan el anabolismo proteico muscular en el adulto mayor, pero se desconoce si todos los aminoácidos son necesarios para evitar o reducir la sarcopenia, y afirman que el papel de los suplementos de proteína para reducir o evitar la sarcopenia en el envejecimiento es algo controvertido.

En los estudios hallados para nuestra revisión, Rondanelli et al.¹⁸, Bauer et al.¹⁶ y Verreijen et al.¹⁷ usan la leucina como parte de sus intervenciones nutricionales en pacientes sarcopénicos. Rondanelli et al.¹⁸

usaron un suplemento con proteínas de suero de leche que incluían 4 g de leucina, además de otros aminoácidos esenciales (9,4 g) y vitamina D (100 UI), en ancianos con una edad media de 80,3 años durante 12 semanas. Estos autores afirman que la combinación de proteínas, leucina, vitamina D y ejercicio físico no solo mejora la masa y fuerza muscular en los ancianos, sino que además contribuye a aumentar su bienestar. Bauer et al.¹⁶ incluían en el preparado nutricional que daban a los ancianos que participaban en su estudio de 13 semanas, 3 g de leucina y conseguían beneficios similares a los de Rondanelli et al. con respecto a la sarcopenia.

El HMB es un metabolito de la leucina que influye en el mecanismo de acción de la pérdida de masa muscular reduciendo el catabolismo proteico²⁹. El HMB es producido de forma natural en humanos y es precursor de la síntesis de colesterol en células musculares. Produce diversos beneficios, como la mejora de la integridad del músculo, ayuda a reducir el daño muscular, protege el músculo del daño relacionado con el estrés, disminuye la degradación proteica en estados de enfermedad, protege la masa muscular e incrementa la síntesis proteica³⁰. Rueda³⁰ demostró con su experimentación en ratas de edad avanzada que la suplementación con HMB tiene efectos positivos en el músculo tras un periodo de inmovilización. Las ratas suplementadas aumentaron la activación de las células satélite, incrementando la formación de nuevo tejido muscular. La suplementación con HMB ayuda a prevenir el daño muscular inducido por el ejercicio. También es una alternativa nutricional mejor que la leucina en el manejo del desgaste muscular asociado a diversas condiciones hipercatabólicas.

En la revisión encontramos diversos ensayos clínicos donde usaban este metabolito¹⁹⁻²². Fuller et al.²² combinaron 2-3 g de HMB con 5-7,5 g de lisina y 1,5-2,25 g de arginina durante 12 meses, en sujetos mayores de 76 años y teniendo en cuenta los niveles séricos de vitamina D. Todos los sujetos suplementados ganaron masa muscular ($p < 0,02$), pero solo aquellos que tenían niveles sanguíneos de 25-OH-vitamina D ≥ 30 ng/ml obtuvieron ganancias significativas en fuerza ($p < 0,02$) y por tanto de funcionalidad. Stout et al.¹⁹ evaluaron los efectos de 24 semanas de suplementación con HMB (3 g, 2 veces al día) y entrenamiento de resistencia (3 días por semana), y la suplementación de HMB sin entrenamiento alguno en personas mayores de 65 años. Tanto los ancianos que solo fueron suplementados como aquellos que realizaron el ejercicio de

resistencia mejoraron la masa total magra, la fuerza, la capacidad funcional y la calidad muscular. De este modo, los autores informaron que el HMB incrementó la fuerza y la calidad muscular sin ejercicio de resistencia progresiva, pero incidieron en que este tipo de entrenamiento es una intervención eficaz para mejorar las medidas de composición y funcionalidad corporales. Berton et al.²⁰ suplementaron con 1,5 g de HMB a un grupo de mujeres sanas de edad avanzada (69,5 años de media) durante un periodo de 8 semanas y posteriormente compararon los resultados obtenidos con otro grupo de mujeres de las mismas características. A esta suplementación se le añadieron 2 días a la semana de ejercicio físico suave. La suplementación no tuvo efectos significativos a corto plazo sobre el rendimiento físico, pero sí que se obtuvieron mejoras sobre la fuerza muscular. Deutz et al.²¹ dieron un suplemento de 3 g/día de HMB a un grupo de ancianos que mantenían reposo en cama durante 10 días y pudieron comprobar que no se produjeron pérdidas de masa muscular. Los resultados de estos estudios con HMB coinciden con los del metaanálisis de Wu et al.³¹, en el que llegaron a la conclusión de que el HMB preserva la masa muscular en los adultos mayores y que puede ser útil en la prevención de la atrofia muscular inducida por el reposo en cama y otros factores.

■ CONCLUSIONES

En el enfoque terapéutico del síndrome de sarcopenia es fundamental la incorporación de proteínas de alto valor biológico a la dieta, que junto al ejercicio de resistencia van a tener un efecto sinérgico sobre el tejido muscular. El suplemento de HMB puede ser de utilidad para preservar la masa muscular y evitar la atrofia muscular en el anciano.

Un estado muscular óptimo en el anciano puede evitar que este se convierta en un anciano frágil y como consecuencia tenga mayor riesgo de caídas, pérdida de la funcionalidad y mayores niveles de dependencia en sus actividades de la vida diaria ■

Conflicto de intereses

No existe relación financiera o personal que pudiera dar lugar a un conflicto de intereses de alguno de los autores en relación con este artículo.

■ BIBLIOGRAFÍA

- Doherty T. Invited Review: Aging and sarcopenia. *J Appl Physiol*. 2003;95(4):1717-27.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-23.
- Reid KF, Martin KI, Doros G, Clark DJ, Hau C, Patten C, et al. Comparative effects of light or heavy resistance power training for improving lower extremity power and physical performance in mobility-limited older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70:374-80.
- Zeng P, Han Y, Pang J, Wu S, Gong H, Zhu J, et al. Sarcopenia-related features and factors associated with lower muscle strength and physical performance in older Chinese: a cross sectional study. *BMC Geriatr*. 2016;16(1):45.
- Janssen I, Heymsfield SB, Wang ZM, Ross R. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):81-8.
- Ji L, Gomez-Cabrera M, Vina J. Role of free radicals and antioxidant signaling in skeletal muscle health and pathology. *Infect Disord Drug Targets*. 2009;9(4):428-44.
- Baumgartner R, Koehler G, Gallagher D, Romero L, Heymsfield S, Ross R, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998;147(8):755-63.
- Organización Mundial de la Salud. Informe Mundial sobre el envejecimiento y la salud [Internet]. Ginebra; 2015. Disponible en: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/es/>
- Abades Porcel M, Rayón Valpuesta E. El envejecimiento en España: ¿un reto o problema social? *Gerokomos*. 2012;23(4):151-5.
- Daly R, Gianoudis J, Prosser M, Kidgell D, Ellis K, O'Connell S, et al. The effects of a protein enriched diet with lean red meat combined with a multi-modal exercise program on muscle and cognitive health and function in older adults: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2015;16:339.
- Aleman-Mateo H, Gallegos Aguilar A, Ramirez Carreon V, Macias L, Astiazaran Garcia H, Ramos Enriquez J. Nutrient-rich dairy proteins improve appendicular skeletal muscle mass and physical performance, and attenuate the loss of muscle strength in older men and women subjects: a single-blind randomized clinical trial. *Clin Intervent Aging*. 2014;9:1517-25.
- Dirks M, Wall B, Nilwik R, Weerts D, Verdijk L, van Loon L. Skeletal muscle disuse atrophy is not attenuated by dietary protein supplementation in healthy older men. *J Nutr*. 2014;144(8):1196-203.
- Chalé A, Cloutier G, Hau C, Phillips E, Dallal G, Fielding R. Efficacy of whey protein supplementation on resistance exercise-induced changes in lean mass, muscle strength, and physical function in mobility-limited older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;68(6):682-90.
- Bjorkman M, Suominen M, Pitkälä K, Finne-Soveri H, Tilvis R. Porvoo sarcopenia and nutrition trial: effects of protein supplementation on functional performance in home-dwelling sarcopenic older people - study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14(1):387.
- Flodin L, Cederholm T, Säff M, Samnegård E, Ekström W, Al-Ani A, et al. Effects of protein-rich nutritional supplementation and bisphosphonates on body composition, handgrip strength and health-related quality of life after hip fracture: a 12-month randomized controlled study. *BMC Geriatrics*. 2015;15:149.
- Bauer J, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini L, Maggio M, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Direct Assoc*. 2015;16(9):740-7.
- Verreijen A, Verlaan S, Engberink M, Swinkels S, de Vogel-van den Bosch J, Weijts P. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015;101(2):279-86.
- Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D, et al. Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr*. 2016;103(3):830-40.

19. Stout J, Smith-Ryan A, Fukuda D, Kendall K, Moon J, Hoffman J, et al. Effect of calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate (CaHMB) with and without resistance training in men and women 65+ yrs: A randomized, double-blind pilot trial. *Exp Gerontol.* 2013;48(11):1303-10.
20. Berton L, Bano G, Carraro S, Veronese N, Pizzato S, Bolzetta F, et al. Effect of Oral Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate (HMB) Supplementation on Physical Performance in Healthy Old Women Over 65 Years: An Open Label Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141757.
21. Deutz N, Pereira S, Hays N, Oliver J, Edens N, Evans C, et al. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on lean body mass during 10 days of bed rest in older adults. *Clin Nutr.* 2013;32(5):704-12.
22. Fuller J, Baier S, Flakoll P, Nissen S, Abumrad N, Rathmacher J. Vitamin D status affects strength gains in older adults supplemented with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and lysine: a cohort study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35(6):757-62.
23. 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(5):1203-11.
24. Cruz-Jentoft AJ, Triana FC, Gómez-Cabrera MC, López-Soto A, Masanés F, Martín PM, et al. La eclosión de la sarcopenia: Informe preliminar del Observatorio de la Sarcopenia de la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(2):100-10.
25. Paddon-Jones D, Rasmussen B. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):86-90.
26. Volpi E, Campbell W, Dwyer J, Johnson M, Jensen G, Morley J, et al. Is the optimal level of protein intake for older adults greater than the recommended dietary allowance? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;68(6):677-81.
27. Suzuki M. Glycemic carbohydrates consumed with amino acids or protein right after exercise enhance muscle formation. *Nutr Rev.* 2003;61(suppl 5):S88-S94.
28. Beasley J, Shikany J, Thomson C. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract.* 2013;28(6):684-90.
29. Fitschen P, Wilson G, Wilson J, Wilund K. Efficacy of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in elderly and clinical populations. *Nutrition.* 2013;29(1):29-36.
30. Rueda R. HMB: mecanismo de acción en la pérdida de masa muscular. *Nutr Hosp.* 2011;4(1):9-10.
31. Wu H, Xia Y, Jiang J, Du H, Guo X, Liu X, et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr.* 2015;61(2):168-75.