

Nutrición y fragilidad en ancianos de México: bases para su intervención

Javier Villanueva
Amanda Peña
Zuli Guadalupe
Calderón
Gabriel Betanzos

Área Académica
de Nutrición
Instituto de Ciencias
de la salud
de la Universidad
Autónoma
del Estado de Hidalgo

Resumen

La fragilidad es un síndrome multidimensional que afecta a los adultos mayores. En este artículo se revisan datos del perfil de riesgos en salud y nutrición de la población mayor en México que sugieren la existencia de fragilidad y la necesidad de investigar y de instaurar medidas nutricionales preventivas al respecto.

Se revisan algunos de los cambios vinculados al proceso de envejecimiento, factores asociados a los problemas de malnutrición, así como diferentes definiciones de la fragilidad, sus componentes y sus conexiones con el estado nutricional y otros padecimientos que elevan la vulnerabilidad de la población mayor. Por último, se describen algunas alternativas de prevención dietética y nutricional que han mostrado ser efectivas para resolver el problema y que podrían ser evaluadas en México.

Palabras clave: Fragilidad. Población mayor. Dieta. Nutrición. México.

Summary

Frailty is a multidimensional syndrome that affects older people. Data of risk profile in health and nutrition of the population in Mexico suggest frailty and the need to investigate and establish preventive nutritional interventions. It reviews some of the changes related to aging process, malnutrition associated factors, as well as different definitions of frailty, its components and their connections with the nutritional status and other diseases that increase the vulnerability in elderly people. Finally it describes effective alternatives for dietary and nutritional prevention in solving the problem and could be evaluated in México.

Key words: Frailty. Elderly people. Diet. Nutrition. Mexico.

Introducción

La industrialización y globalización, han traído mejoras higiénicas, sanitarias y cambios en el estilo de

vida de las personas, aumentando la esperanza de vida y envejecimiento de la población. En México, la población menor de 20 años se ha reducido y ha incrementado la de mayores de 60 años¹. El aumento de población mayor, demandará más servicios de salud y beneficios sociales específicos, como ocurre en otros países^{2,3}.

La Encuesta Nacional de Nutrición (ENSANUT-2006)⁴, aplicada en México, mostró que las personas de 60 años o más tienen estaturas bajas (162.3 ± 7.3 cm en varones y 148.5 ± 6.3 cm en mujeres); prevalencias bajas de desnutrición ($<2\%$ del total con índice de masa corporal (IMC) $<18.5 \text{ kg/m}^2$); altas prevalencias de: anemia (17% en varones y 34.8% en mujeres), sobrepeso y obesidad ($>60\%$ del total con $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$), factores de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como la obesidad troncal (cerca del 70% de mujeres y varones con circunferencias de cintura mayores de 90 cm y 102 cm, respectivamente) e hipercolesterolemia (de 21.3% a 28.6% del total con niveles de colesterol $>200 \text{ mg/dL}$). Además de proporciones elevadas de manifestaciones clínicas de hipertensión arterial (de 23.6% a 24.7% del total con presión arterial $\geq 140/90 \text{ mm Hg}$) y de diabetes tipo 2 (de 13.1% a 22.2% del total con diagnóstico previo). Otro estudio con personas de edad similar⁵, encontró correlaciones negativas de la actividad física con la grasa corporal y la presión arterial sistólica y diastólica, así como del IMC con la glucemia poscarga, lo que pone de relieve la importancia de reforzar las medidas preventivas al respecto.

La planificación nutricional juega un papel relevante en la prevención de estados carenciales y se convierte en un factor desencadenante o supresor de la vulnerabilidad funcional y del riesgo de enfermar, que aumentan con la edad. La implicación directa

Correspondencia:

Javier Villanueva Sánchez
Universidad Autónoma del

Estado de Hidalgo

Abasolo 600, Col Centro,

Pachuca, Hidalgo

42000 México

E-mail: javilla@uaeh.edu.mx

o indirecta de la dieta, en los procesos fisiopatológicos ligados a enfermedades infecciosas y ECNT, ha dado lugar a la búsqueda de nuevos hallazgos que permitan reelaborar guías acerca de la idoneidad de las recomendaciones y guías dietéticas para personas mayores^{6,7}.

Por lo anterior, resulta interesante analizar qué medidas nutricionales inciden positivamente en los procesos de deterioro nutricional, de salud y del estado funcional que sufren los adultos mayores.

Envejecimiento

Los adultos mayores constituyen un colectivo heterogéneo con problemas nutricionales que tienen mayor repercusión en su salud y calidad de vida, dada la menor capacidad de adaptación a cambios fisiológicos, psicológicos y sociales⁸. Los cambios que ocurren con la edad dificultan la búsqueda y consiguiente ingesta de alimentos⁹. La masa libre de grasa disminuye y la grasa corporal se incrementa con la edad, en tanto que la actividad física disminuye con los años, exacerbando más los cambios corporales¹⁰. Los cambios en la composición corporal asociados con la edad de las personas mayores, contribuyen al riesgo de enfermar y reducen la independencia¹¹.

Problemática nutricional en ancianos

Con el envejecimiento, las necesidades de nutrientes aumentan, por lo que la extrapolación de requerimientos establecidos para población adulta no parece lo más adecuado¹². Actualmente, las evidencias científicas sobre los cambios fisiológicos que ocurren con la edad, y con efecto de plantear recomendaciones nutricionales, se considera apropiado diferenciar dos grupos de edad: de 60 a 69 años, y más de 70 años¹³. Por otro lado, aunque con el envejecimiento disminuyen las necesidades de energía, no sucede lo mismo con vitaminas y minerales, las cuales aumentan¹⁴. Por ello, se ha advertido que los adultos mayores deben ingerir dietas con menor cantidad de energía y alta densidad en nutrientes como las proteínas, vitaminas y nutrimentos inorgánicos^{15,16}. Factores ligados al proceso de envejecimiento^{17,18} que contribuyen al desarrollo de deficiencias nutricionales en adultos mayores se muestran en la Tabla 1.

En México, un estudio realizado en mayores de 60 años¹⁹ encontró asociaciones de la desnutrición (31.8%), con factores biopsicosociales como:

no recibir una jubilación (OR ajustada = 1,45; IC95%: 1,01 a 2,38); percepción de no tener el suficiente dinero para vivir (OR ajustada = 2,52; IC95%: 1,69 a 3,74); artrosis (OR ajustada = 2,34; IC95%: 1,42 a 3,85); IMC bajo (OR ajustada = 0,89; IC95%: 0,85 a 0,93); síntomas depresivos (OR ajustada = 5,41; IC95%: 1,90 a 15,34); hacer sólo una (OR ajustada = 12,95; IC95%: 5,19 a 32,28) o dos comidas al día (OR ajustada = 3,27; IC95%: 2,18 a 4,9); dificultades para acostarse (OR ajustada = 3,25; IC95%: 1,58 a 6,68); y pasear sin ayuda (OR ajustada = 2,70; IC95%: 1,54 a 4,73), entre otros. La malnutrición a su vez, es factor de riesgo de diversas enfermedades, de mayor riesgo de hospitalización o institucionalización, mayor susceptibilidad a infecciones, mala cicatrización de heridas, anorexia, menor calidad de vida, deterioro de la capacidad funcional, aumento de los recursos sanitarios y finalmente, mortalidad²⁰. Por ejemplo, un estudio de seguimiento de 5 años con varones Londinenses de 76 años²¹ reentrevistados después de 28 años de conocer su IMC, encontró una relación en forma de "U" de la mortalidad por todas las causas y el IMC; resultando distintos patrones de IMC con la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, respiratorias y cáncer, de tal manera que un cambio de peso en 10 kg o más a la edad de 30 años, fue un fuerte predictor de mortalidad cardiovascular en la vejez, más que el IMC alcanzado a una edad menor o mayor; hubo una tendencia negativa entre la mortalidad por enfermedades respiratorias y el IMC, dependiente del hábito tabáquico; varones con mayor pérdida de peso fue 5 veces más probable que murieran por enfermedades respiratorias comparados con aquellos que sufrían una pérdida mínima. Por último, cumplidos 60 años o más, un IMC <22.7 kg/m² estuvo asociado a una tasa de mortalidad superior a la media, aun en sujetos aparentemente sanos.

Fragilidad, relaciones con otros síndromes y con la nutrición

A pesar de las revisiones disponibles sobre el tema²² es necesario contextualizar el caso de México²³ y fundamentar la intervención. Aclarar su naturaleza permitirá al personal de salud y otros actores que trabajan con ancianos frágiles, prevenir o retardar su presentación. Su definición cabal fortalecerá la identificación de poblaciones en riesgo y la toma de decisiones focalizadas para el acopio y aplicación de financiamiento en programas sociales y de promoción a la salud.

Tabla 1.
Determinantes del estado nutricional de población mayor

Determinante	Consecuencia
Físicos y fisiológicos	
Cambios en la composición corporal ↓ masa libre de grasa	↓ tasa metabólica, ↓ requerimientos de energía, ↓ fuerza y equilibrio ↑ obesidad troncal deshidratación
↑ cantidad y distribución de los depósitos de grasa ↓ capacidad celular para almacenar agua	
Cambios en el tracto gastrointestinal Mala salud oral, incluyendo prótesis dentales desajustadas, gingivitis y edentulismo. ↓ motilidad gastrointestinal, gastritis atrófica e hipocloridia	↓ apetito'. ↓ ingestión de alimentos ↓ absorción de ácido fólico, B 12, calcio, hierro y beta-caroteno
Cambios en la función sensorial ↓ gusto, posiblemente asociado a deficiencia de zinc y/o disminución del número de papilas gustativas ↓ olfato	↓ apetito, selección inapropiada de alimentos, ↓ energía
Cambios en los fluidos y regulación de los electrolitos ↓ tasa de filtración glomerular, ↓ del flujo del plasma renal, ↓ de la capacidad de regeneración de neuronas, Alteración en la sensación de sed	Deshidratación Delirio Demencia
Enfermedades crónicas Infarto Demencia Cáncer Artritis y osteoporosis Deterioro visual Depresión	Daño a quimiorreceptores, ↑ morbilidad, ↓ destreza, coordinación y movilidad, ↑ tasa metabólica, ↓ apetito nausea, dificultad para la preparación de alimentos
Medicación y hospitalización	Daño a quimiorreceptores Alteraciones de la absorción, utilización o excreción de nutrientes esenciales
Psicosociales	
Determinantes sociales Restricciones financieras y pobreza Aislamiento social, reducida movilidad y falta de transporte Viudez y pérdida Dependencia aumentada	↓ apetito, selección inapropiada de alimentos, aversión a alimentos, incapacidad para alimentarse, inseguridad alimentaria

Iniciativas para mejorar su comprensión describen traslapes entre definiciones relacionadas con la fragilidad²⁴. El deterioro funcional, la discapacidad y la fragilidad forman parte de una constelación mayor de síndromes geriátricos y aunque están interrelacionados, contienen implicaciones sustancialmente distintas sobre el funcionamiento y calidad de vida de la población mayor²⁵.

La fragilidad y la discapacidad tienen características y mecanismos fisiopatológicos comunes, pero impactan

de modo distinto²⁶. Mientras que la discapacidad se define como la dificultad o dependencia para realizar actividades de la vida independiente, incluyendo tareas básicas de auto cuidado, del hogar y otras actividades que impactan en la calidad de vida, la fragilidad puede tener tanto connotaciones físicas como sistémicas. Físicamente, la fragilidad es vista como una discapacidad consecuente con la pérdida de fuerza muscular que a su vez se origina por la pérdida de masa músculo-esquelética producida por el envejecimiento y la inactividad física^{27,28,29}; y

en una visión sistémica, se plantea como un estado de vulnerabilidad a estresores que resultan de una reducción de las reservas fisiológicas, desequilibrio multi-sistémico, y limitada capacidad para mantener la homeostasis y responder al estrés interno y externo³⁰. Los individuos frágiles comúnmente poseen funciones y capacidades disminuidas, necesitan asistencia y muestran más enfermedades que aumentan su riesgo de morir^{31,32,33}.

La fragilidad es resultado del daño a múltiples dominios que llevan a profundas dificultades en el funcionamiento de la vida diaria (actividades prácticas y sociales), lo cual incluye a las personas con daño cognitivo que requieren asistencia³⁴. En México, un estudio sobre la medición de las capacidades cognitiva y funcional en población de adultos mayores de 65 años³⁵, reveló que al menos 7% del total en estudio tenían deterioro cognitivo pero no funcional, sin mostrar asociaciones con variables sociodemográficas como el género, la edad, la escolaridad y el estado civil, ni con la presencia de comorbilidades. Sin embargo, 3.3% de los mismos sujetos presentaron ambos tipos de deterioro, siendo mayor en mujeres y en sujetos de más de 74 años; y menor en sujetos casados, la combinación de estos factores estuvo asociada a comorbilidades como la diabetes, la enfermedad cerebral y la depresión.

La pérdida de capacidad de reserva es otra dimensión importante de la fragilidad. Cuando ocurre un problema asociado al curso de una enfermedad, un número de sistemas fisiológicos rebasan fácilmente el umbral de la falla clínica. Una persona con insuficiencia renal crónica podría tener, a la larga, un episodio de diarrea que cause deshidratación y falla renal aguda. En este sentido, los órganos y sistemas del cuerpo exhiben una estructura y función redundantes con un margen de pérdida de reserva del 70% antes de que la mayoría de los sistemas presenten evidencias de falla. De tal modo que el 30% por ciento de la función normal representa el umbral de una función adecuada³⁶.

De lo anterior se puede resumir que la fragilidad, las comorbilidades y la discapacidad se encuentran interrelacionados. La fragilidad y las comorbilidades predicen la discapacidad; la discapacidad podría acarrear mayor fragilidad y empeorar las comorbilidades, y la fragilidad podría contribuir a la progresión de las enfermedades crónicas y la muerte.

La desnutrición en el envejecimiento surge como resultado de la insuficiencia de macro y micronutrientes para alcanzar los requerimientos fisiológicos óptimos³⁷. Algunos autores proponen que inges-

tas pobres en nutrientes podrían ser componentes de la fragilidad. Un estudio en italianos mayores de 65 años³⁸, encontró que la ingesta energética diaria (≤ 21 kcal/kg) estuvo asociada con la fragilidad (OR = 1.24; IC95%: 1.02-1.5). Después de ajustar por ingesta energética, una ingesta menor de: proteínas (OR=1.98; IC95%: 1.18-3.31), vitamina D (OR = 2.3; IC95%: 1.48-3.73), E (OR = 2.06; IC95%: 1.28-3.33), C (OR = 2.15; IC95%: 1.34-3.45), folatos (OR = 1.84; IC95%: 1.14-2.98), y una ingesta reducida en más de 3 nutrientes estuvieron independientemente asociados a la fragilidad. Otro estudio de la misma población³⁹ encontró una disminución gradual por edad y sexo en los niveles de vitamina E entre sujetos frágiles y no frágiles (tendencia, $p = 0.02$); y ajustando por confusores potenciales, los participantes con niveles plasmáticos de vitamina E en el tercil superior tuvieron menos probabilidades de ser frágiles con respecto de aquellos con niveles en el tercil más bajo (OR = 0.30; IC95%: 0.10-0.91). Un estudio más, derivado de esta población de personas mayores⁴⁰, reveló que independiente de los niveles de paratohormona circulante, niveles bajos de vitamina D en plasma estuvieron asociados a una mayor fragilidad en varones (OR = 2.53; IC95%: 1.38-4.63). En suma, estas evidencias ofrecen una visión de las múltiples dimensiones e implicaciones de la nutrición en la fragilidad.

Medición de la Fragilidad

Diversas definiciones operacionales de la fragilidad muestran correlaciones y traslapes⁴¹, cuyo diagnóstico resulta de una combinación de diferentes factores⁴². En población México americana se han encontrado prevalencias de fragilidad en torno del 11.3%^{43,44} incluyendo características como: pérdida no intencional de peso en el último año de al menos 5 kg; sentimiento de agotamiento general; debilidad, determinada mediante la fuerza de prensión ejercida sobre un dinamómetro; caminar lentamente una distancia de 15 pies (4.57 m); y disminución de la actividad física, con base en la medición del gasto calórico semanal.

Con datos de registros médicos se han derivado índices más complejos. Un estudio de cohorte en población china de más de 70 años⁴⁵, combinó información de 62 variables del estado cognitivo, físico, psicológico y socioeconómico. El índice de fragilidad desarrollado demostró su utilidad en la planeación de servicios de salud al predecir el deterioro funcional a los tres años, cambios en el tiempo de estancia

hospitalaria a los 18 meses y del inicio de un nuevo evento a los 3 meses.

Las Guías Clínicas Canadienses aplicadas en el manejo de la fragilidad⁴⁶ han definido como indicadores: pérdida involuntaria de al menos 5% de peso en 30 días, o del 10% en menos de 3 meses; IMC ≤ 21 kg/m²; reducción de la ingesta del 25% de los alimentos incluidos en 67% de las comidas servidas durante 7 días. Otro estudio de seguimiento de 5 años, hecho con 2,305 ancianos Canadienses⁴⁷, evaluó la capacidad de una escala clínica de fragilidad de 7 puntos, para predecir la mortalidad o necesidad de atención institucional. La escala sintetizó información combinada de variables interrelacionadas con el nivel de salud o enfermedad, estado cognitivo y nivel de dependencia.

La mini-evaluación nutricional (MNA®), por sus siglas en inglés⁴⁸, fue desarrollada como una herramienta única y rápida de evaluación nutricional como parte de la evaluación estándar de pacientes ancianos en clínicas, casas-hogar, hospitales o entre aquellos que de alguna manera sufren de fragilidad. El cuestionario validado con estudios en más de 600 ancianos⁴⁹, en su versión más completa, describe 18 reactivos agrupados en 4 componentes: a) evaluación antropométrica que incluye mediciones del IMC, circunferencias de brazo y pantorrilla, y la pérdida de peso en el último mes; b) evaluación general, integrando estilo de vida, medicación, movilidad y signos de depresión o demencia; c) una corta evaluación dietética, con reactivos acerca del número de comidas, ingesta de alimentos, bebidas y autonomía para alimentarse; y d) la auto percepción del estado de salud y nutrición. El formulario puede ser completado en menos de 15 min, cada respuesta tiene un valor numérico que contribuye al puntaje final, alcanzando un máximo de 30 puntos. Se codifica como: ≥ 24 bien-nutrido, 17-23 riesgo de malnutrición y < 17 mal nutrido. El instrumento aplicado en pacientes mayores de 60 años ingresados en un hospital de México⁵⁰, clasificó a 69% con riesgo franco de desnutrición (18% severa y 50% moderada), resultado que estuvo correlacionado a la versión corta de este instrumento que identificó a 73% de los individuos en riesgo, lo cuál podría ocasionar mayor hospitalización y recaídas.

Dadas las implicaciones metabólicas, ha sido acuñado el término fragilidad nutricional como la incapacidad que ocurre en la vejez debido a una pérdida no intencional acelerada de peso y masa muscular, acompañadas de un exceso en la liberación de citocinas, las cuáles se elevan en respuesta a la inflamación crónica, infecciones, lesión, y enferme-

dades crónicas como el cáncer⁵¹. Las interleucinas (IL-1, IL-6) y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) además de su efecto anorexigénico, contribuyen en la lipólisis, degradación de proteínas musculares y pérdida de nitrógeno⁵². Por lo que elevados niveles de éstas sustancias en adultos mayores, podrían ser útiles en el diagnostico de la fragilidad nutricional y la caquexia.

La anemia, un tipo de deficiencia nutricional común entre ancianos mexicanos, ha sido asociada con una mayor fragilidad, bajo desempeño físico, reducida función cognoscitiva, riesgo para el desarrollo de demencia, movilidad disminuida, densidades mineral ósea y músculo-esquelética reducidas, riesgo mayor de caídas recurrentes y una tasa mayor de depresión⁵³. Aunque la anemia observada en población mayor puede atribuirse frecuentemente a la deficiencia de hierro, infecciones microbianas o parasitarias o algunas enfermedades crónicas, en algunos casos no hay una causa identificable. Se ha sugerido que el proceso de envejecimiento por sí mismo podría ser un factor intrínseco en el desarrollo de la anemia, posiblemente por la desregulación de las citocinas tales como IL-6, la cual no está suficientemente estudiada, por lo que se ha sugerido inhiben la producción o interactúan con los receptores de la eritropoyetina⁵⁴.

El colesterol total es otro parámetro hematológico reconocido como indicador de salud y nutrición. Los niveles reducidos de colesterol se han asociado con aumento de la morbilidad y mortalidad de población mayor; existiendo una relación en forma de "U" entre sus niveles en sangre y la mortalidad general⁵⁵, y afecta más a los ancianos institucionalizados⁵⁶. En este tipo de población se han encontrado niveles bajos de colesterol en varones, de mayor edad, con daño cognitivo, mayor discapacidad, peor salud auto percibida y con desnutrición, lo cual podría expresar mayor fragilidad⁵⁷. Al respecto, un estudio observacional en 103 ancianos hospitalizados de la ciudad de México, encontró que 68% del total cursaban con hipocolesterolemia (< 160 mg/dL) y depresión (resultado mayor de 11 puntos en una prueba apropiada)⁵⁸, lo que podría reflejar fragilidad e impactar en mayor deterioro.

La prevalencia de fragilidad varía sustancialmente con los criterios empleados, pero se ha demostrado que se asocia con: una edad mayor de 80 años, pluripatología, polifarmacia, problemas cognitivos o afectivos, reingresos hospitalarios frecuentes, patología crónica invalidante, soledad, caídas, pobreza y malnutrición⁵⁹.

Respecto a la malnutrición, a pesar de que la relación entre la fragilidad y el desmedro ha sido más consis-

tente, estudios recientes han encontrado relaciones entre la obesidad y la fragilidad en mujeres de edad avanzada⁶⁰. Debido a los cambios que ocurren en la masa corporal con la edad, podría subyacer en población mayor obesa un déficit de reserva muscular dando lugar a la llamada “obesidad sarcopénica”⁶¹, padecimiento que sumado a la discapacidad, incrementa el riesgo de morir⁶², por lo que la discapacidad junto a la obesidad podrían ser empleadas también como marcadores potenciales o signos de fragilidad en personas mayores.

Intervenciones sobre la fragilidad nutricional

Un estado nutricional adecuado contribuye a un buen estado de salud, a la independencia funcional y una mejor calidad de vida⁶³. Dieta y nutrición pueden jugar un papel más allá de la prevención de las deficiencias. Evidencia creciente sugiere que la tasa de envejecimiento puede reducirse, posponiendo el inicio o reducción de las enfermedades crónicas e incrementando la esperanza de vida^{64,65,66}.

Las recomendaciones de nutrientes cambian con la edad. En personas mayores, los requerimientos de nutrimentos aumentan debido a cambios en la masa corporal, donde se ve disminuida la masa muscular y aumentada la masa grasa, mientras que los requerimientos de energía disminuyen por los cambios fisiológicos en los que se ven dañadas la absorción, la función tisular y respuestas fisiológicas⁶⁷. Esto significa que los adultos mayores deben consumir alimentos con una mayor densidad de micronutrientes para alcanzar una cantidad similar a la que ingerían antes^{68,69}. Sin embargo, las dietas de las personas mayores frecuentemente son pobres, creando una diferencia sustancial entre la ingesta y las necesidades de nutrientes^{70,71}.

Factores socioeconómicos⁷², conocimientos insuficientes sobre nutrición, y dentaduras dañadas pueden causar que las personas mayores elijan alimentos con una baja densidad de nutrientes⁷³ y propiciar insuficiencias. La depresión y la demencia también afectan la selección de alimentos y el patrón alimentario. Un estudio con ancianos de la ciudad de México⁷⁴, encontró que el consumo de productos lácteos, carne, pescados y aves, y el de frutas y verduras fue significativamente menor en sujetos que presentaba síntomas depresivos. Además hubo una correlación inversa entre el puntaje obtenido en una escala de depresión geriátrica y el número de comidas completas al día ($p < 0,01$) y la cantidad de líquido ingerido ($p < 0,01$).

Por diversas circunstancias que aquejan a las personas mayores, diferentes estudios sugieren que los requerimientos de varios nutrientes podrían ser mayores a las actuales recomendaciones, en los que destacan las vitaminas B6⁷⁵, B12⁷⁶, ácido fólico⁷⁷, D⁷⁸, y selenio⁷⁹. Por ejemplo, un estudio de depleción-repleción en mujeres ancianas saludables de Estados Unidos, mostró que el ácido xanturénico, un biomarcador de inadecuación de B6, se incrementó durante la fase de depleción, pero también reveló que ingestas superiores de 1.5 mg/día de la vitamina, reducían la producción del metabolito⁸⁰, sugiriendo que la ingesta diaria recomendada (IDR) actual de B6 podría ser insuficiente para las mujeres mayores de ese país. El mismo estudio demostró que la sensibilidad a la insulina, homeostasis de la glucosa, función inmune y función cognitiva fueron inversamente afectadas durante el período de depleción sin retornar a los niveles saludables hasta que fueron administradas dosis de B6 mayores que la IDR. Esto muestra la oportunidad de evaluar en nuestro país las recomendaciones actuales de este nutriente para población mayor (1.6 a 2 mg/día)⁸¹.

La gastritis atrófica afecta el estado nutricional de las personas mayores al reducir la producción de ácido clorhídrico en el estómago. Cerca del 25% de ancianos de 60 años y al menos 40% de los mayores de 80 años, sufren esta condición que es raramente diagnosticada⁸². Los ancianos con gastritis atrófica absorben cuatro veces menos B12 de las carnes que las personas sin esa enfermedad⁸³. Adicionalmente, la reducción de la acidez favorece la proliferación de la microflora intestinal con una elevada avidez por vitamina B12, reduciendo más su biodisponibilidad⁸⁴. Sin embargo, la absorción de B12 en forma de cristales, encontrada en alimentos fortificados, no se daña⁸⁵, lo cual facilitaría alcanzar los requerimientos en situaciones de mayor demanda de este nutriente.

El folato, B6 y B12 intervienen en el metabolismo de la homocisteína⁸⁶. La elevación de homocisteína en plasma es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular⁸⁷. El folato participa junto con la B12 en la conversión de la homocisteína en metionina. La B6 interviene en la degradación de la homocisteína. Diversos estudios han mostrado que personas con ingestas inadecuadas de estas vitaminas tienen niveles elevados de homocisteína^{88,89}. Los niveles de homocisteína aumentan con la edad, pero asegurando una ingesta óptima de folatos, B6 y B12, podría reducir sus niveles circulantes y el riesgo de enfermedad cardiovascular^{90,91,92}, y posiblemente algunas formas de cáncer⁹³ y demencia⁹⁴. Algunos estudios indican que la betaína y la colina encontra-

da en abundancia en frutas, verduras y hortalizas también podrían ser determinantes dietéticos de homocisteína⁹⁵.

El mantenimiento y reparación tisulares dependen de la disponibilidad de proteínas y micronutrientes esenciales. Se han descrito déficits en la ingesta de nutrientes asociados a una disminución en la proliferación de linfocitos, y al daño en la respuesta inmune de adultos mayores^{96,97}. La desnutrición energético-proteica y los estados deficitarios de zinc, selenio y B6 se han asociado a un desequilibrio aumentado del sistema inmune de adultos mayores, por lo que las enfermedades infecciosas son más frecuentes en personas con pobre estado nutricional⁹⁸. Aún más, un estado marginal o reducido de zinc se asocia a una menor absorción de folatos, debido a que la folatoconjugasa (enzima que aumenta la biodisponibilidad del folato), depende del zinc⁹⁹, aumentando la fragilidad.

La vitamina D además de sus efectos fisiológicos sobre la piel, hueso y tejido muscular, inhibe fuertemente la respuesta inflamatoria. La vitamina D reduce los mediadores de la inflamación sistémica como la IL-2 y TNF- α ; correlaciona negativamente con los niveles de Proteína C Reactiva y evita el acortamiento del telómero leucocitario, indicador de estrés oxidativo en padecimientos como la obesidad¹⁰⁰. Un ensayo aleatorizado con ancianos¹⁰¹, mostró que la suplementación, durante 18 meses, con 400 mL/día de leche reducida en grasa (<1%), y fortificada con calcio (1,000 mg) y vitamina D₃ (800 UI) pudo prevenir el hiperparatiroidismo secundario, reducir la tasa de resorción de hueso, y atenuar la pérdida de hueso asociada a la edad de manera sostenida, aún después de abandonar por dos años el suplemento. Lo cual podría ser investigado en México.

Existen intervenciones que integran alimentos, nutrientes o fármacos y actividad física¹⁰². Por ejemplo, un ensayo clínico de 9 meses¹⁰³ demostró que combinando un suplemento energético-proteico (200 kcal: 30% proteínas, 50% carbohidratos, 20% lípidos, y 50% de las IDR de vitaminas y minerales) con el ejercicio (3 sesiones/semana de 1 hora, incluyendo fuerza, flexibilidad y equilibrio) mejoraron la fuerza muscular y capacidad funcional en mayores de 72 años. Con el suplemento, la fuerza muscular aumentó 57% en 3 meses ($p = 0.03$), y aunque la masa libre de grasa aumentó 2,7% en 9 meses, la diferencia no fue significativa ($p = 0.10$). El ejercicio, aunque no mejoró la fuerza muscular a los 9 meses, sí mejoró el estado funcional (alcance de una silla en 5 ocasiones, $p = 0.01$). Con el suplemento, el IMC aumentó 3,65%, y con el placebo disminuyó 0,5% a los 9 meses ($p = 0,007$). Revisiones del tema en

México¹⁰⁴ proponen desarrollar estudios de prevalencia del uso de suplementos, pertinencia y análisis de riesgos de su uso, en población mayor.

En resumen, debido a las múltiples conexiones entre nutrición y fragilidad, parece inminente y factible afrontar su vigilancia, prevención y control en población mexicana, independientemente del escenario de actuación.

Conclusiones

La fragilidad hoy en día es una condición que puede ser tratada. Dada su complejidad y relaciones con diversos estados deficitarios ponderales e insuficiencias nutricionales, las iniciativas que se desarrollen en México, sin duda, elevarán la calidad de vida este grupo.

Bibliografía

1. Zúñiga E, Vega D. *Envejecimiento de la población de México, reto del siglo XXI*. México: Consejo Nacional de Población, 2004.
2. Jackson R, Howe N. *The 2003 Aging Vulnerability Index. An assesment of the capacity of twelve developed countries to meet the aging challenge*. The Center for Strategic and International Studies and Watson Wyatt Worldwide. 2003; Catalog #W-637.
3. Rosén M, Haglund B. From healthy survivors to sick survivors – implications for the twenty-first century. *Scandinavian Journal of Public Health*, 2005;33:151-5.
4. Shamah-Levy T, Cuevas-Nasu L, Mundo-Rosas V, Morales-Ruán C, Cervantes-Turrubiates L, Villalpando-Hernández S. Estado de salud y nutrición de los adultos mayores en México: resultados de una encuesta probabilística nacional. *Salud Publica Mex* 2008;50:383-9.
5. Alemán-Mateo H, Esparza-Romero J, Valencia ME. Antropometría y composición corporal en personas mayores de 60 años. Importancia de la actividad física. *Salud Publica Mex* 1999;41:309-16.
6. Naska A, Fouskakis D, Oikonomou E, Almeida MDV, Berg MA, Gedrich K, et al. Dietary patterns and their socio-demographic determinants in 10 European countries: data from the DAFNE databank. *European Journal of Clinical Nutrition* 2006;60:181-90.
7. Brzozowska A, Kaluza J, Knoop K, de Groot L. Supplement use and mortality: the SENECA Study. *Eur J Nutr*, 2008;47:131-7.
8. Perea JM, Navia B. Nutrición en el paciente de edad avanzada. En: Requejo RM, Ortega RM (eds). *Nutriguía. Manual de nutrición clínica en atención primaria*. Madrid: Editorial Complutense 2006;72-82.

9. Gariballa SE, Sinclair AJ. Nutrition, ageing ill and health. *British Journal of Nutrition* 1998;80:7-23.
10. Faulkner J, Larkin L, Claflin D, Brooks S. Age-related changes in the structure and function of skeletal muscles. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 2007;34:1091-6.
11. Kyle U, Morabia A, Schutz Y, Pichard C. Sedentarism Affects Body Fat Mass Index and Fat-Free Mass Index in Adults Aged 18 to 98 Years. *Nutrition* 2004;20:255-60.
12. Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM, Andrés P, Navia B, Perea JM and Robles F. Cognitive Function in elderly people is influenced by Vitamin E status. *J Nutr* 2002;132:2065-8.
13. Arbonés G, Carbajal A, Gonzalvo B, Gonzalez-Gross M, Joyanes M, Marques-Lopes I, et al. Nutrition and dietary recommendations for the elderly "Public Health" Working Group of the Spanish Nutrition Society. *Nutr Hosp* 2003;18(3):109-37.
14. Morgan SL, Weinsier RL. Nutrición a lo largo de la vida. En: Morgan SL, Weinsier RL (eds). *Nutrición clínica*. Madrid: Harcourt; 2000:77-114.
15. Requejo AM, Bermejo LM. Problemática nutricional de las personas de edad avanzada en: Nutrición y alimentación en promoción de la salud. En: Ortega RM, Requejo AM, Martínez RM (eds). *Salud pública*. Consejería de Sanidad. Cuenca, Es. 2007:55-72.
16. Tucker KL, Buranapin S. Nutrition and aging in developing countries. *J Nutr* 2001;131(9):2417-23.
17. Brownie S. Why are elderly individuals at risk of nutritional deficiency? *International Journal of Nursing Practice* 2006;12:110-8.
18. Feldblum I, German L, Castel H, Harman-Boehm I, Bilenko N, Eisinger, et al. Characteristics of undernourished older medical patients and the identification of predictors for undernutrition status. *Nutrition Journal* 2007;6:37.
19. Franco-Álvarez N, Ávila-Funes JA, Ruiz-Arreguí L, Gutiérrez-Robledo LM. Determinantes del riesgo de desnutrición en los adultos mayores de la comunidad: análisis secundario del estudio Salud, Bienestar y Envejecimiento (SABE) en México. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(6):369-75.
20. Allard JP, Aghdassi E, McArthur M, McGeer A, Simor A, et al. Nutrition risks factors for survival in the elderly living in Canadian long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2004;52:59-65.
21. Breeze E, Clarke R, Shipley M, Marmot M, Fletcher A. Cause-specific mortality in old age in relation to body mass index in middle age and in old age: follow-up of the Whitehall cohort of male civil servants. *Int Journal Epidemiol* 2006;35:169-78.
22. Avila-Funes JA, Aguilar-Navarro S, Melano-Carranza E. La fragilidad, concepto enigmático y controvertido de la geriatría. La visión biológica. *Gac Méd Méx* 2008;144(3):255-62.
23. Villagordoa J. Definición de envejecimiento y síndrome de fragilidad, características epidemiológicas del envejecimiento en México. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007;15(1):27-31.
24. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. The Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2001;56A:M146-M156.
25. Topinková E. Aging, Disability and frailty. *Ann Nutr Metab* 2008;52(suppl 1):6-11.
26. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:780-91.
27. Roubenoff R. Sarcopenia: A major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2000;4:140-2.
28. Lee J, Tung-Wai A, Kwok T, Lau E, Ping-Chung L, Woo J. Associated factors and health impact of sarcopenia in older Chinese men and women: A cross-sectional study. *Gerontology* 2007;53:404-10.
29. Bales C, Ritchie Ch. Sarcopenia, weight loss and nutritional frailty in elderly. *Annu Rev Nutr* 2002;22:309-23.
30. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.
31. Rockwood K, Stadnyk K, MacKnight C, McDowell I, Hébert R, Hogan DB. A brief clinical instruments to classify frailty in elderly people (letter). *The Lancet* 1999;353:205-6.
32. Ottenbacher K, Graham J, Snih S, Raji M, Samper-Ternent R, Ostir G, Markide Ks. Mexican americans and frailty: findings from the Hispanic established populations epidemiologic studies of the elderly. *Am J Public Health* 2009;99:673-9.
33. Ensrud K, Ewing S, Taylor B, Fink H, Stone K, Cauley J, et al. Frailty and risk of falls, fracture, and mortality in older women: The Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of Gerontology* 2007; 62A(7):744-51.
34. Beauchet O, Dubost V, Aminian K, Gonthier R, Kressig RW. Dual-Task-Related Gait Changes in the Elderly: Does the type of cognitive task matter? *Journal of Motor Behavior* 2005;37(4):259-64.
35. Mejía-Arango S, Miguel-Jaimes A, Villa A, Ruiz-Arregui L, Gutiérrez-Robledo LM. Deterioro cognoscitivo y factores asociados en adultos mayores en México. *Salud Publica Mex* 2007;49(supl 4):S475-S81.
36. Marcell TJ. Sarcopenia: causes, consequences and pre-ventions. *J Gerontol A Biol Med Sci* 2003;58A:911-6.
37. Omran ML, Morley JE. Assessment of protein energy malnutrition in older persons, part I: History, examination, body composition, and screening tools [Comment]. *Nutrition* 2000;16:50-63.

38. Bartali B, Frongillo E, Bandinelli S, Lauretani F, Semba R, Fried L, Ferrucci L. Nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006;61(6):589-93.
39. Ble A, Cherubini A, Volpato S, Bartali B, Walston JD, Windham BG, Bandinelli S, Lauretani F, Guralnik JM, Ferrucci L. Lower plasma vitamin E levels are associated with the frailty syndrome: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006;61(3):278-83.
40. Shardell M, Hicks GE, Miller RR, Kritchevsky S, Andersen D, Bandinelli S, Cherubini A, Ferrucci L. Association of low vitamin D levels with the frailty syndrome in men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2009;64A(1):69-75.
41. Ensrud K, Ewing S, Cawthon P, Fink H, Taylor B, Cauley J, et al. A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. *J Am Geriatr Soc* 2009;57:492-8.
42. Alonso P, Sansó FJ, Díaz-Canel AM, Carrasco M, Oliva T. Envejecimiento poblacional y fragilidad en el adulto mayor. *Rev. Cub. Salud Pública* [serial on the Internet] 2007 [cited 2009 Apr 14];33(1). Disponible en: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000100010&lng=en. doi: 10.1590/S0864-34662007000100010.
43. Espinoza S, Hazuda H. Frailty in older Mexican-American and European-American Adults: Is There an Ethnic Disparity? *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1744-9.
44. Ottenbacher K, Ostir G, Peek Ch, Snih S, Raji M, Markides K. Frailty in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1524-31.
45. Woo J, Goggins W, Sham A, Ho C. Public health significance of the frailty index. *Disability and Rehabilitation* 2006;28(8):515-52.
46. Council for Nutrition. *Clinical guide to prevent and manage Malnutrition in long-term care*. Programs in Medicine 2000. Disponible en: <http://LTCnutrition.org/ALGCHECK.pdf>.
47. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan D, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173(5): 489-95.
48. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini nutritional assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts, Research in Gerontology* 1994;(Suppl 2):15-59.
49. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Assessing the nutritional status of the elderly: The mini nutritional assessment as part of the geriatric evaluation. *Nutr Rev* 1996;54:S59-S65.
50. Reyes JG, Serralde A, Guevara M. Prevalencia de desnutrición del adulto mayor al ingreso hospitalario. *Nutr Hosp* 2007;22(6):702-9.
51. Visser M, Pahor M, Taaffe DR, Goodpaster BH, Simonick EM, Newman AB, Nevitt M, Harris TB. 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 A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M326-M332.
52. Leng SX, Cappola AR, Andersen RE, Blackman MR, Koenig K, Blair M, Walston JD. Serum levels of insulin-like growth factor-I (IGF-I) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), and their relationships with serum interleukin-6, in the geriatric syndrome of frailty. *Aging Clin Exp Res* 2004;16(2):153-7.
53. Steensma D, Tefferi A. Anemia in the elderly: how should we define it, when does it matter, and what can be done? *Mayo Clin Proc* 2007;82(8):958-66.
54. Ershler W. Biological interactions of aging and anemia: A Focus on Cytokines. *J Am Geriatr Soc* 2003;51: S18-S21.
55. Frank JW, Reed DM, Grove JS, et al. Will lowering population levels of serum cholesterol affect total mortality? Expectations from the Honolulu Heart Program. *J Clin Epidemiol* 1992;45:333-46.
56. Harris T, Feldman JJ, Kleinman JC, Ettinger WH, Makuc DM, Schatzkin AG. The low cholesterol-mortality association in a national cohort. *J Clin Epidemiol* 1992;45:595-601.
57. Ranieri P, Rozzini R, Franzoni S, Barbisoni P, Trabucchi M. Serum cholesterol levels as a measure of frailty in elderly patients. *Exp Aging Res* 1998;24:169-79.
58. Maldonado J, Sánchez L, Conde JM. Hipocolesterolemia y depresión en pacientes ancianos. *Med Interna Méx* 2000;16(1):6-10.
59. Noel M, Reddy M. Nutrition and aging. *Prim Care*. 2005;32(3):659-69.
60. Blaum CS, Xue QL, Michelon E, Semba R, Fried LP. The association between obesity and the frailty syndrome in older women: The Women's Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:927-34.
61. Baumgartner R. Body composition in healthy aging. *Ann N Y Acad Sci* 2000;904:437-48.
62. Baumgartner R, Wayne S, Waters D, Janssen I, Gallagher D, Morley J. Sarcopenic obesity predicts instrumental activities of daily living disability in the elderly. *Obes Res* 2004;12:1995-2004.
63. Noel M, Reddy M. Nutrition and aging. *Prim Care*. 2005;32(3):659-69.
64. Trichopoulou A. Traditional mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr* 2004;7:943-7.
65. Kirkwood T. Nutrition for a longer life. *British Nutrition Foundation Nutrition Bulletin* 2006;31:88-92.
66. Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al. Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *BMJ* 2005;330:991.
67. Villarino A, García-Linares MC, García-Arias MT, García-Fernández MC. Valoración antropométrica e ingesta de vitaminas de un grupo de ancianos institucionalizados de la provincia de León (España) *Nutr Hosp* 2002;XVII(6):290-5.

68. Touger-Decker R. Nutrition and oral health in older adults. *Top Clin Nutr* 2005;20(3):211-8.
69. Russell R, Rasmussen H. The impact of nutritional needs of older adults on recommended food intakes. *Nutr Clin Care* 1999;2(3):164-76.
70. Fritz K, Elmadfa I. Quality of nutrition of elderly with different degrees of dependency: elderly living in private homes. *Ann Nutr Metab* 2008;52(s1):47-50.
71. Cervantes L, Montoya M, Nuñez L, Gutiérrez LM, Llaça Martínez. Aporte dietético de energía y nutrientes en adultos mayores de México. *Nutrición Clínica* 2003;6(1):2-8.
72. Frongillo E, Horan C. Hunger and aging. *American Society of aging* 2004:28-33.
73. Elmadfa I, Meyer A. Body composition, changing physiological functions and nutrient requirements of the elderly. *Ann Nutr Metab* 2008;52(suppl 1):2-5.
74. Ávila-Funes JA, Garant MP, Aguilar-Navarro S. Relación entre los factores que determinan los síntomas depresivos y los hábitos alimentarios en adultos mayores de México. *Rev Panam Salud Pública* 2006;19(5):321-30.
75. Lumeng L, Li TK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse. Pyridoxal phosphate levels in plasma and the effects of acetaldehyde on pyridoxal phosphate synthesis and degradation in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1974;53:693-704.
76. Baik H, Russell R. Vitamin b12 deficiency in the elderly. *Annu Rev Nutr* 1999;19:357-77.
77. Solis C, Veenema K, Ivanov A, Tran S, Li R, Wang W. Folate intake at RDA levels is inadequate for Mexican American men with the Methylenetetrahydrofolate Reductase 677TT Genotype. *J Nutr* 2008;138:67-72.
78. Heaney RP. The case for improving vitamin D status. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2007;103:635-41.
79. Gramm HJ, Kopf A, Bratter P. The necessity of selenium substitution in total parenteral nutrition and artificial alimentation. *J Trace Elem Med Biol* 1995;9:1-12.
80. Rimm EB, Willett WC, Hu FB, Sampson L, Colditz GA, Manson JE, Hennekens C, Stampfer MJ. Folate and vitamin B6 from diet and supplements in relation to risk of coronary heart disease among women. *J Am Med Assoc*. 1998;279:359-64.
81. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. *Ingestión diaria recomendada (IDR) de proteínas, vitaminas y nutrientes inorgánicos para la población mexicana*. 2001.
82. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annu Rev Med* 2000;51:357-75.
83. Green TJ, Venn BJ, Skeaff CM, Williams SM. Serum vitamin B12 concentrations and atrophic gastritis in older New Zealanders. *European Journal of Clinical Nutrition* 2005;59:205-10.
84. Institute of Medicine. *Dietary reference intakes for thiamine, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline*. Washington, DC: National Academy Press 2000.
85. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007;232(10):1266-74.
86. Stover PJ. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease. *Nutr Rev* 2004;62:S3-12.
87. Eikelboom J, FRACP M, Lonn E, Genest J, Hankey G, Yusuf S. Homocyst(e)ine and cardiovascular disease: A critical review of the epidemiologic evidence. *Ann Intern Med* 1999;131:363-75.
88. Chen K, Pan W, Shaw N, Huang R, Lin B. Association between dietary folate-rich food intake and folate status of elderly Taiwanese. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(3):244-9.
89. Joosten E, van den Berg A, Riezler R, Naurath HJ, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Metabolic evidence that deficiencies of vitamin B-12 (cobalamin), folate and vitamin B-6 occur commonly in elderly peoples. *Am J Clin Nutr* 1993;58:468-76.
90. Friedman A. Pharmacologic B-vitamin therapy for hyperhomocysteinemia in dialysis patients: has the time come? *Nutr Clin Care* 2002;5:20-4.
91. Green R, Miller JW. Vitamin B12 deficiency is the dominant nutritional cause of hyperhomocysteinemia in a folic acid-fortified population. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:1048-51.
92. Bermejo LM, Aparicio A, Andrés P, López-Sobaler AM, Ortega RM. The influence of fruit and vegetable intake on the nutritional status and plasma homocysteine levels of institutionalised elderly people. *Public Health Nutrition* 2007;10(3):266-72.
93. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002;132:2350S-5S.
94. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin 12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1998;55:1449-55.
95. Brouwer IA, Verhoef P, Urgert R. Betaine supplementation and plasma homocysteine in healthy volunteers. *Arch. Intern. Med* 2000;160:2546-7.
96. Lesourd B, Mazari L. Nutrition and immunity in the elderly. *Proceedings of the Nutrition Society* 1999;58:685-95.
97. Lesourd BM. Nutrition and immunity in the elderly: Modification of immune responses with nutritional treatments . . . proceedings of a symposium held at the Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) Madrid, October 24-25, 1994. *Am J Clin Nutr* 1997;66(Suppl.):478-84.
98. Gardner SS, Stephens ND. Assessment of the geriatric patient: Nutritional assessment of the elderly . . . part 4. *SGA Journal* 1989;11:166-71.
99. Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead HH. Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper

- and iron absorption and excretion. *Am J Clin Nutr* 1984;39:535-9.
100. Richards J, Valdes AM, Gardner J, Paximadas D, Kimura M, Nessa A, Lu X, Surdulescu G, *et al*. Higher serum vitamin D concentrations are associated with longer leukocyte telomere length in women. *Am J Clin Nutr* 2007;86:1420-5.
101. Daly R, Petrass N, Bass S, Nowson C. The skeletal benefits of calcium- and vitamin D3-fortified milk are sustained in older men after withdrawal of supplementation: an 18-mo follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:771-7.
102. Cherniack E, Florez H, Troen B. Emerging therapies to treat frailty syndrome in the elderly. *Altern Med Rev* 2007;12(3):246-58.
103. Bonnefoy M, Cornu C, Normand S, Boutitie F, Bugnard F, Rahmani A, *et al*. The effects of exercise and protein-energy supplements on body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomised study. *British Journal of Nutrition* 2003;89:731-8.
104. Olguín G. Suplementos dietarios. *Nutrición Hoy*. 2008;4(2):9-11.