

Vitamina D, leucina y actividad física: Factores protectores para prevenir la sarcopenia durante el proceso de envejecimiento

Belén Fierro-Saldaña¹, Carolina Cartes²

¹ Pontificia Universidad Católica de Chile; ² The University of Sidney

Resumen

Fundamentos: El envejecimiento es un proceso biológico propio de la edad, en el que la capacidad fisiológica comienza a deteriorarse, aumentando el riesgo de enfermedades, como la sarcopenia. El propósito de este estudio fue analizar la evidencia científica actual sobre el rol que cumplen la vitamina D, la leucina y la actividad física moderada como factores protectores de la sarcopenia durante el proceso de envejecimiento.

Métodos: A través de una revisión sistemática, se analizó la bibliografía obtenida de las bases de datos PubMed y MEDLINE relacionada con los factores protectores de sarcopenia anteriormente nombrados. Tras un examen crítico, en el que se contemplaron los criterios de inclusión y de exclusión, se seleccionaron 67 artículos para la elaboración de este trabajo.

Resultados: Los factores y nutrientes estudiados logran disminuir la resorción ósea, incrementar la fuerza y el rendimiento muscular, lo que se traduce en mejoras de la fuerza de agarre y la calidad de vida del adulto mayor, contribuyendo en gran medida a la prevención de la sarcopenia en el proceso de envejecimiento.

Conclusiones: Si bien, existen asociaciones positivas entre los factores estudiados, no hay evidencias del aumento significativo de la masa muscular en la etapa de envejecimiento además de la evidencia científica que avala la necesidad de práctica de actividad física continua para atenuar los efectos de la sarcopenia.

Palabras clave: Sarcopenia; Vitamina D; Leucina; Actividad Física.

Vitamin D, leucine and Physical Activity: Protective factors to prevent sarcopenia during the aging process.

Summary

Background: Aging is a biological process typical of age, due to physiological capacity it begins to deteriorate, increasing the risk of diseases, such as sarcopenia. The purpose of this study was to analyze the current scientific evidence on the role of vitamin D, leucine, and moderate physical activity, as protective factors against sarcopenia during the aging process.

Methods: Through a systematic review, the literature obtained from the PubMed and MEDLINE databases related to the previously mentioned protective factors for sarcopenia was analyzed. After a critical examination, in which the inclusion and exclusion criteria were considered, 67 articles were selected.

Results: The factors and nutrients studied manage to reduce bone resorption, increase strength, and muscle performance, which translates into improvements in grip strength and quality of life in the elderly, contributing greatly to the prevention of sarcopenia in the aging process.

Conclusions: Although there are positive associations between the factors studied, there is no evidence of a significant increase in muscle mass in the aging stage in addition to the scientific evidence that supports the need to practice continuous physical activity to mitigate the effects of sarcopenia.

Key words: Sarcopenia; Vitamin D; Leucine; Physical Activity.

Correspondencia: Belén Fierro-Saldaña
E-mail: bffierro@uc.cl

Fecha envío: 23/12/2023
Fecha aceptación: 26/09/2023

Introducción

El envejecimiento humano es un proceso biológico, universal e inevitable en el que interactúan variables como la genética, el medio ambiente, el estilo de vida y las enfermedades crónicas (1). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado que en el año 2000 existían cerca de 600 millones de personas mayores de 60 años y se estima que esta cifra aumentará a 1.200 millones para el año 2025 (2, 3).

Según cuenta el informe mundial de envejecimiento y salud, a partir de los 60 años comienzan a darse en el organismo una serie de cambios fisiológicos progresivos, como los relacionados con la pérdida de audición, visión y movilidad, al igual que un aumento del riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles tales como enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión o hipercolesterolemia entre otras (4, 5). Asimismo, el deterioro de la capacidad fisiológica también puede provocar fragilidad y pérdida de masa y/o fuerza muscular (4).

La sarcopenia es una afección que se caracteriza por la pérdida de masa muscular, fuerza y funcionamiento de los músculos en los adultos mayores, y que actualmente está categorizada como un síndrome geriátrico con pérdida gradual de la función y la masa muscular esquelética, trastornos que pueden conducir a una disminución de la fuerza y la funcionalidad (6, 7) ocasionando debilidad muscular, fragilidad y un mayor riesgo de caídas (8, 9). A estos factores fisiológicos, hay que sumar los hábitos de vida, destacando factores de riesgo comportamentales modificables como la ingesta inadecuada de proteínas, escaso ejercicio físico, hábito tabáquico o ingesta excesiva de alcohol (8, 10).

A nivel mundial la prevalencia de la sarcopenia entre las personas de 60 a 70 años va del 5,0% al 13,0% y en los mayores de 80 años alcanza un porcentaje más alto, llegando hasta un 50,0% (11), lo que supone que esta afección tiene un crecimiento

exponencial en relación con la edad (12,13). Según estimaciones basadas en la prevalencia de la sarcopenia, la OMS sugiere que esta enfermedad aflige a más de 50 millones de personas en la actualidad y que llegará a afectar a más de 200 millones de personas en los próximos 40 años (11). En este sentido, se ha reportado que, en Chile, la sarcopenia tiene una prevalencia en los adultos mayores del 39,3% en hombres y del 38,2% en las mujeres (12).

En el plano biológico, el envejecimiento humano es considerado como la última etapa del ciclo vital y está relacionado con diversos daños tanto moleculares como celulares (13, 14). Durante esta etapa se comienza a observar un descenso gradual de las capacidades fisiológicas, provocando un progresivo deterioro físico, mental y funcional que origina un incremento de la dependencia, vulnerabilidad y limitación de las actividades diarias (14-16). Entre las afecciones más comunes del envejecimiento se pueden describir la pérdida de audición y visión, cataratas, dolores de espalda y cuello, osteoartritis, neumopatías obstructivas crónicas, enfermedades crónicas no transmisibles, enfermedades respiratorias crónicas, cáncer, depresión, demencia y sarcopenia (17, 18).

En su última actualización, se utilizó el decrecimiento de la fuerza muscular como parámetro principal de esta condición (18). Es por todo ello, que según el consenso realizado en el año 2018 por el European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) se considera a la sarcopenia como un síndrome geriátrico (8, 11, 19-22).

En el área clínica, las sospechas se inician cuando un paciente refiere tener signos o síntomas, es decir, sensación de debilidad, velocidad lenta para caminar, dificultad para levantarse de una silla, pérdida de peso y/o pérdida de masa muscular o caídas (8, 18, 21, 23).

A nivel del músculo, la pérdida de masa muscular se asocia con la ausencia de actividad física, la falta de nutrientes, la actividad neural y al aumento de citoquinas proinflamatorias (24, 25). Al mismo tiempo, el incremento de la actividad de estas citoquinas provoca desequilibrios entre los procesos de anabolismo y catabolismo proteico, ocasionando destrucción muscular (26). Por otra parte, en el adulto mayor se produce una reducción fisiológica de los niveles de hormonas sexuales, glucocorticoides y las catecolaminas, lo que a su vez provoca un aumento de las citoquinas proinflamatorias (27). En este mismo sentido, sistema nervioso central se ve afectado tanto por la progresiva pérdida muscular y como por la reducción de neuronas de la médula espinal. Todo esto, contribuye a generar una disminución de la tasa metabólica basal, lo que genera un aumento de los requerimientos proteicos, provocando, por consiguiente, una mayor exposición al estrés oxidativo e inflamación (28). En conjunto, estos acontecimientos conllevan a la reducción de las funciones vitales, intensificándose la fragilidad, el riesgo de caídas y fracturas (29).

En este sentido, se han descrito distintas sustancias y factores que podrían contribuir en mayor o menor medida a aplacar los signos de la sarcopenia, como la leucina, la vitamina D y la actividad física. Concretamente la leucina tiene una acción fundamental en el inicio de la síntesis proteica y puede aumentar la respuesta anabólica muscular; mientras que la vitamina D juega un rol fundamental en la absorción del calcio, lo que permite una densidad ósea adecuada, y posee propiedades antiinflamatorias y antioxidantes, que contribuyen a regular el metabolismo basal del organismo. En conjunto con esto, la práctica de actividad física moderada también ayuda al fortalecimiento de la masa ósea y muscular (29).

Debido a la prevalencia e importancia que presenta dicho síndrome, no sólo para la calidad de vida de las personas, sino que también para el gasto en salud pública que

supone para los sistemas de salud de los distintos países (30), la presente revisión de literatura pretende iluminar las formas en que intervienen distintos nutrientes específicos, en la prevención de la sarcopenia durante el proceso de envejecimiento que vive la población mundial contemplando asociaciones positivas entre la ingesta de vitamina D, leucina y la práctica de actividad física moderada.

Material y métodos

Se realizó una revisión sistemática utilizando las bases de datos PubMed/MEDLINE para identificar la literatura relacionada con factores protectores para prevenir la sarcopenia durante el proceso de envejecimiento dentro del período de enero de 2019 a octubre de 2023.

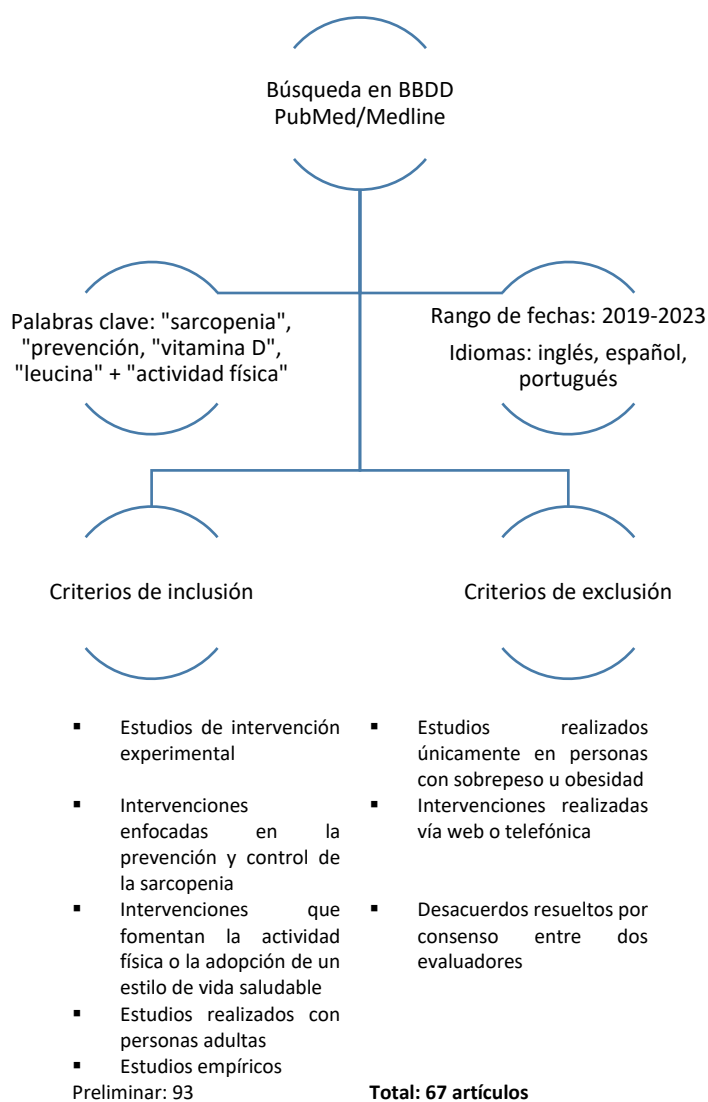
La búsqueda inicial se realizó utilizando los términos “sarcopenia”, “prevención”, “vitamina D” y “leucina”. Se eligieron únicamente artículos publicados en inglés, español o portugués. Para guiar la búsqueda, se adoptaron algunos criterios de inclusión y exclusión. Así, se incluyeron artículos originales (estudio de intervención experimental), cuya intervención había objetivado la prevención y control de la sarcopenia en el proceso de envejecimiento, incentivando la actividad física y/o orientaciones para la adopción de un estilo de vida saludable; e intervenciones que hubiesen sido desarrolladas de manera empírica en personas de edad adulta. Se excluyeron aquellos estudios que se realizaron únicamente con sujetos con sobrepeso u obesidad, así como aquellos cuya asesoría se realizó vía web o telefónica. Dos evaluadores independientes analizaron los artículos utilizando los criterios de inclusión y exclusión establecidos y los desacuerdos se resolvieron por consenso.

La selección de los estudios se realizó inicialmente mediante la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos. En la segunda fase los evaluadores leyeron los métodos y en

la tercera fase se leyó el texto completo de los artículos. Se descartaron los artículos que se consideraron no relevantes (teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión).

De esta forma se obtuvieron un total de 67 artículos. El proceso de selección se presenta en la figura 1

Figura 1. Esquema que muestra el proceso de selección de estudios.



Resultados y discusión

Como se ha descrito, las intervenciones más efectivas para tratar la sarcopenia o ralentizar su evolución y empeoramiento están basadas en la realización de ejercicio físico junto con la administración de algunos suplementos nutricionales. Sin embargo, muchos adultos mayores debido a su estado físico y cognitivo,

tienen grandes dificultades a la hora de realizar una rutina diaria de actividad física, sobre todos los institucionalizados, por lo que las intervenciones nutricionales resultan ser un punto clave para tratar y prevenir la sarcopenia en este grupo de pacientes.

La vitamina D es una vitamina liposoluble, muy necesaria para la salud ya que ayuda al

cuerpo a absorber el calcio, previniendo la osteoporosis y siendo también indispensable para el movimiento de los músculos (31, 32), la transmisión nerviosa entre el cerebro y otras partes del cuerpo, y para el sistema inmunitario (33). Esta vitamina se puede encontrar en dos formas, la de ergocalciferol o vitamina D₂ y colecalciferol o vitamina D₃ (34, 35). La vitamina D₂ es sintetizada principalmente por hongos y plantas, en cambio la forma D₃ es sintetizada por la piel al exponerse a radiación ultravioleta (36). Ambas isoformas son biológicamente inactivas y requieren de dos modificaciones metabólicas para su activación funcional, concretamente dos hidroxilaciones, siendo la primera en hígado en la posición 25 para formar la 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) que también se conoce como calcidiol o calcifediol, mientras que la segunda se produce fundamentalmente en el riñón en presencia de la hormona paratiroidea (PTH), para convertirse en la hormona activa la 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂D) o calcitriol. La 25(OH)D constituye la principal forma circulante, resultando ser un biomarcador robusto y fiable del estatus nutricional del sistema endocrino de la vitamina D. Por lo que la medición de sus niveles sanguíneos son los habitualmente utilizados para valorar el estado de déficit, normalidad o intoxicación, con una vida media de dos a tres semanas (36 - 38).

Un estudio realizado en 273 adultos mayores de 65 años mostró que unos bajos niveles de vitamina D, calcio, fósforo y albúmina se asocian a una disminución de la fuerza muscular (39), y, por ende, que la suplementación con 25(OH)D está positivamente relacionada con la fuerza de agarre y con la actividad física moderada, sugiriendo ser una buena estrategia para atenuar la dependencia y mejorar la calidad de vida entre los adultos mayores (40). En

consonancia con esto, un metaanálisis reportó que la suplementación con 700 a 1000 UI de 25(OH)D contribuía a aumentar la fuerza muscular, evitando la atrofia de las fibras musculares tipo II; no obstante, no incrementaba la masa ni la potencia muscular (34).

En cuanto a la suplementación de vitamina D mediante con tipo u otro de isoforma, los estudios realizados hasta la fecha muestran algunas discrepancias; mientras que tras analizar los niveles séricos circulantes de 25(OH)D algunos trabajos indican que existen efectos similares al administrar vitamina D tanto en forma D₂ como D₃ (41-43), otros ensayos encuentran mayores beneficios al administrar una isoforma respecto a otra. Así, se ha reportado que tras la administración de vitamina D₂ se producía un aumento de la fuerza muscular y la consecuente disminución de la progresión de la pérdida de masa magra, siendo esto último un factor protector importante contra la sarcopenia (11, 44), o que en personas con insuficiencia de vitamina D suplementadas con esta isoforma, conjuntamente con calcio, se advertía una disminución significativa al riesgo de caídas y fracturas (45-47). Igualmente, en otro estudio experimental realizado en adultos suplementados con 50.000 UI de vitamina D₂ más calcio una vez a la semana, durante 8 semanas, se observó que cuando el valor basal de 25(OH)D era inferior a 20 ng/ml, se generaba una disminución significativa del 35,0% en los niveles de PTH, hormona que interviene en la regulación del metabolismo del calcio y del fósforo, y además, se regulaba la concentración de iones calcio (Ca²⁺) en el líquido extracelular, aumentando la resorción ósea al estimular a los osteoclastos para resorber el hueso, lo que libera más calcio al torrente sanguíneo (45). En concordancia respecto a la relación de vitamina D y esta hormona, estudios observacionales

posteriores demostraron que los niveles de PTH están inversamente asociados con los niveles de 25(OH)D (48).

Por otra parte, otros estudios encontraron que la isoforma D2 era menos efectiva que la D3, ya que al suplementar con vitamina D3 a mujeres mayores de 65 años, con dosis correspondientes a 4000 UI durante cuatro meses, con actividad física moderada, se demostró un incremento de la fibra muscular en un 10,0% (44, 49, 50).

En cuanto a la leucina, éste es un aminoácido que, junto con la valina e isoleucina, forma parte de los aminoácidos esenciales de cadena ramificada (del inglés BCAA de Branched-Chain Amino Acids (BCAA)), los cuales el organismo no puede producir por sí sólo, debiendo ser administrados de manera exógena mediante la dieta. Además, junto con alanina, glutamina, aspartato, valina e isoleucina, es uno de los aminoácidos más relevantes en el músculo esquelético ya que estos suministran los sustratos para la oxidación durante el ejercicio (37). La leucina está implicada en diversas funciones hormonales, estructurales y reguladoras (38), además de ser un potencial modulador de la síntesis proteica a nivel muscular; ya que regula la tasa de recambio de proteínas en los músculos esqueléticos al disminuir la proteólisis y aumentar la síntesis de proteínas (39-42) actuando principalmente a través de la proteína quinasa diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR (del inglés mammalian Target of Rapamycin) (22,42,43). A partir de esto es posible relacionar a la leucina con la estimulación de la síntesis proteica y el consecuente aumento y mejora de la masa muscular esquelética.

Distintos trabajos muestran como la suplementación oral con leucina produce un incremento de la síntesis proteica y una mejora en la fuerza y masa muscular. Así, un

ensayo clínico en pacientes que padecían Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y accidente cerebrovascular (ACV), en el que se les administró una vez al día proteína de suero de leche enriquecida con 6 g de leucina y un programa de ejercicio físico, observó una mejora en la fuerza muscular, debido a que la leucina estimuló entre un 20,0-50,0% el efecto anabólico, así como la regulación general del metabolismo y de las funciones musculoesqueléticas mediada por el ejercicio físico moderado que complementaba a la intervención oral (51). A este respecto cabe destacar que la proteína de suero es una fuente valiosa de proteínas con importantes propiedades anabólicas debido a su mayor contenido de aminoácidos esenciales y su digestión más rápida que otras fuentes de proteínas, donde, además, la leucina se encuentra altamente expresada. Igualmente, otra intervención llevada a cabo en varones jóvenes que ingirieron batidos adicionados con distintas cantidades de proteína de suero de leche y leucina durante 1-2 semanas junto con la realización de una sesión de ejercicio físico, evidenció que tras la ingesta de leucina se producía una estimulación de la síntesis proteica generando un efecto anabólico en el músculo esquelético; además, se observó que aquellos participantes que también fueron suplementados con isoleucina y valina presentaban una menor estimulación proteica, lo que era debido a que estos aminoácidos podían estar compitiendo en el intestino y en el músculo (52) suponiendo una baja absorción de la leucina (53). En este mismo sentido, un estudio realizado durante tres semanas con varones no entrenados, en el que se les suplementó con 1,5 y 3,0 g/día de un metabolito bioactivo formado por la descomposición de leucina, correspondiente a β -hidroxi- β metilbutirato (HMB) en conjunto con una rutina de ejercicios, mostró una mejora en la fuerza muscular superior e

inferior del cuerpo con ambas dosis (54). Otro estudio similar efectuado durante ocho semanas con un grupo de varones, a los que se les entregaron dosis de 38,0 mg a 76,0 mg de HMB, ocasionó una disminución en la creatina quinasa, enzima que permite diagnosticar y monitorear posibles lesiones de los músculos esqueléticos, y un aumento de la fuerza muscular (55). Al igual que otro posterior estudio realizado a personas no entrenadas suplementadas con 3 g/día de HMB durante un período de 6 semanas de ejercicio condujo a un incremento en la fuerza muscular y masa corporal (56).

Según un estudio multicéntrico realizado entre los años 2010 – 2013, en el que fueron intervenidas 380 personas mayores, de edad superior a 65 años, no desnutridas, con sarcopenia y un bajo índice de masa de músculo esquelético, en el que el grupo intervención fue suplementado 2 veces al día con un producto activo que contenía por ración principalmente, 20 g de proteína de suero de leche, 3 g de leucina, y 800 UI de vitamina D, mientras que el grupo control fue suplementado con un producto isocalórico sin proteínas ni micronutrientes, se observó un incremento de un 55% en los niveles de vitamina D, disminuyó un 21% los niveles de PTH, y aumentaron levemente los niveles de calcio sérico, demostrando las posibilidades de suplementación reales a la población y sus principales efectos positivos, los cuales se reafirman de acuerdo a los resultados obtenidos en pruebas que determinaron que, tanto la fuerza de agarre, la prueba de soporte de la silla y la masa muscular mejoraron significativamente. De la misma forma, el grupo intervención manifestó un descenso significativo de IL-6, por lo que los efectos antiinflamatorios se mantuvieron más pronunciados, viendo atenuada la progresión de la inflamación crónica de bajo grado en las personas mayores sarcopénicas con limitaciones de movilidad (57). Asimismo, se han realizado distintas investigaciones en adultos mayores que corroboran los beneficios de la suplementación con

proteínas, aminoácidos y vitamina D en la prevención de la sarcopenia y la fragilidad (58). Igualmente, otro estudio aleatorio multicéntrico en adultos mayores, en el que se realizaron dos grupos, de los cuales el primero recibió durante 10 semanas una suplementación diaria superior a los rangos normales (5 g de leucina y 8.000 UI de vitamina D) y el segundo una inferior, reveló un leve aumento en la fuerza de agarre y en el rendimiento físico, así como un incremento notorio de masa muscular en los integrantes del primer grupo (59).

A este respecto, y en contraposición con los estudios anteriores, hay otros trabajos que reportan mayores efectos positivos cuando los suplementos usados se administran dosis inferiores a las referidas como normales de aquellos nutrientes (60). Algunos estudios de intervención realizados, en los cuales fueron utilizados dosis fisiológicas de vitamina D, (es decir, evitando dosis muy altas), en participantes con bajos niveles de vitamina D, lograron efectos más beneficiosos sobre la salud muscular y ósea al compararlos con los estudios que incluyeron participantes con un estado óptimo de vitamina D. Esto se debe porque a menor concentración de 25(OH)D, se afecta el calcio y por consecuencia se activa la PTH; esta hormona en valores normales es necesaria para incrementar la liberación de calcio para su reabsorción ósea. Además, junto con una ingesta fisiológica de vitamina D mejora la absorción y la utilización de esta. Sin embargo, niveles de PTH elevados generan la activación de los osteoclastos lo que provoca un aumento de la resorción ósea desde los huesos (61). Mientras que algunos estudios prospectivos asocian cambios desfavorables en la masa muscular y en el rendimiento físico, al presentar bajos niveles basales de 25(OH)D. Además, refieren que la deficiencia de vitamina D muestra una fuerte asociación con un mayor riesgo de sarcopenia o muerte (62). También se manifiesta que la suplementación de vitamina D en sujetos de edad avanzada con deficiencia de este nutriente reduce el riesgo de caídas y fracturas en aproximadamente un 10,0–20,0 % al ser suplementados con 600–800 UI de vitamina D

de forma diaria. Si bien, al suplementar con vitamina D a un sujeto se observan cambios significativos en la masa muscular y en el rendimiento físico; lo que a su vez logra una reducción en el riesgo de caídas y fracturas; aún no se determina qué concentración sérica de 25(OH)D (20 o 30 ng/ml) es la óptima para generar mejores efectos (63).

Mientras que, según algunos estudios, la suplementación de vitamina D en conjunto con leucina y con actividad física, en las cuales se daban dosis más altas del rango aceptable se lograban mejores beneficios, tales como, disminuir la PTH y el IL-6, e incrementar la fuerza de agarre, fuerza muscular y rendimiento físico (64, 65). Por ende, la suplementación de ambas en dosis superiores al rango aceptable podría lograr un mejor efecto que en dosis menores y así evitar la sarcopenia (66, 67). No obstante, se encontró escasa evidencia que pueda aclarar cuál es la mejor dosis para lograr mejores resultados, por lo tanto, se requiere una comprensión más completa de sus efectos y mecanismos subyacentes.

Conclusiones

Los efectos de la suplementación con vitamina D en la reparación muscular están sujetos y relacionados a la regulación del metabolismo y la salud ósea, además de desempeñar un papel importante en la reconstrucción muscular y su funcionamiento. Asimismo, y de acuerdo a las investigaciones revisadas, la suplementación con vitamina D, independientemente de deberse a la isoforma D2 o D3, disminuye la resorción ósea, aumenta la fuerza y el rendimiento muscular, por lo que de acuerdo al mecanismo de acción que genera, ésta podría ser utilizada en la prevención de la sarcopenia.

Por otra parte, la suplementación con leucina activa la enzima mTOR, estimulando la síntesis de proteínas musculares, por lo tanto, desencadena un efecto anabólico en el músculo esquelético, generando un aumento en la fuerza muscular, pero no en la masa

libre de grasa. Sin embargo, y según el mecanismo de acción que presenta la leucina se puede utilizar como suplemento para prevenir la sarcopenia y así lograr una mejor calidad de vida de los pacientes. De la misma forma, la literatura evidencia la necesidad de complementar la ingesta de este aminoácido con la práctica de actividad física de acuerdo a las posibilidades de cada individuo, ya que potencia la acción protectora de la vitamina D y leucina.

En base a todo lo expuesto anteriormente y según lo analizado en la literatura encontrada, la suplementación de vitamina D en conjunto con leucina logra mejorar la fuerza de agarre, el rendimiento físico, la fuerza y la capacidad muscular. Asimismo, se determina que la relación de ambas logra generar un mayor efecto en la fuerza muscular que por separado, lo que sugiere que puede ser utilizada en la prevención de sarcopenia ya que permite una mejor capacidad funcional para enfrentar los daños propios del envejecimiento.

Es importante tener en cuenta que, si bien hay evidencia que sugiere un papel potencial de la vitamina D en la reparación muscular, se necesitan más investigaciones para comprender completamente los mecanismos involucrados y los efectos específicos de la suplementación con vitamina D y leucina. Además, los efectos pueden variar dependiendo de factores individuales como la edad, el género, el estado de salud y el mantenimiento de unos hábitos de vida saludables.

Referencias

1. Cade W, Yarasherski K. Metabolic and Molecular Aspects of Sarcopenia. In: Principles of Molecular Medicine. Totowa, Nueva Jersey: Humana Press; 2006. p. 529---30.
2. World Health Organization, Interesting facts about aging [Internet]. WHO. [cited 2019 Oct 31]. Available from: <http://www.who.int/ageing/about/facts/es/>

3. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, van Loon L.J.C., et al. Satellite cells in human skeletal muscle: plasticity. *Front Physiol.* 2015;6:283, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2015.00283>.
4. World Health Organization. World report on aging and health [Internet]. 2015 [cited 16 August 2019]. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf;jsessionid=6B9BC021A214E94A3364277B5AB80A3D?sequence=1
5. Bian A, Ma Y, Zhou X, Guo Y, Wang W, Zhang Y, et al. Association between sarcopenia and levels of growth hormone and insulin like growth factor-1 in the elderly. *BMC Musculoskelet Disord.* 2020;21(1):214.
6. 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.
7. Rosenberg IH. Sarcopenia: Origins and Clinical Relevance. *J Nutr.* 1997;127(5 Suppl):990S---1S, doi: 10.1093/jn/127.5.990S.
8. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol.* 2012;3:260.
9. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016;146(5):1017---26.
10. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, 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 Dir Assoc [Internet].* 2015;16(9):740---7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>.
11. Martínez-Arnau F, Fonfría-Vivas R, Buigues C, Castillo Y, Molina P, Hoogland A, et al. Effects of Leucine Administration in Sarcopenia: A Randomized and Placebo-controlled Clinical Trial. *Nutrients.* 2020;12:932.
12. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine supplementation on criteria for sarcopenia: A systematic review. *Nutrients.* 2019;11(10):2504.
13. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16---31.
14. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, et al. Nutritional Supplements with Oral Amino Acid Mixtures Increases Whole-Body Lean Mass and Insulin Sensitivity in Elderly Subjects with Sarcopenia. *Am J Cardiol.* 2008;101(11A):69E---77E.
15. Coelho-junior HJ, Marzetti E, Picca A, Cesari M, Uchida MC, Calvani R. Protein intake and frailty: a matter of quantity, quality, and timing. *Nutrients.* 2020;12:2915.
16. R, van Loon LJC. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol.* 2009;106(6):2040---8.
17. Chanet A, Verlaan S, Salles J, Giraudet C, Patrac V, Pidou V, et al. Supplementing Breakfast with a Vitamin D and Leucine---Enriched Whey Protein Medical Nutrition Drink Enhances Postprandial Muscle Protein Synthesis and Muscle Mass in Healthy Older Men. *J Nutr.* 2017;147(12):2262---71.
18. Deutz NEP, Bauer JM, Barazzoni R, Biolo G, Boirie Y, BosyWestphal A. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2012, 100(2):130-4.
19. Lonnie M, Hooker E, Brunstrom JM, Corfe BM, Green MA, Watson AW, et al.

- Protein for life: Review of optimal protein intake, sustainable dietary sources and the effect on appetite in ageing adults. *Nutrients*. 2018;10(3):360.
20. Amasene M, Besga A, Echeverria I, Urquiza M, Ruiz JR, Rodriguez-Larrad A, et al. Effects of Leucine-enriched whey protein supplementation on physical function in post-hospitalized older adults participating in 12-weeks of resistance training program: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2019;11(10):2337.
21. Evans M, Guthrie N, Pezzullo J, Sanli T, Fielding RA, Bellamine A. Efficacy of a novel formulation of L-Carnitine, creatine, and leucine on lean body mass and functional muscle strength in healthy older adults: A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Nutr Metab [Internet]*. 2017;14(1):7, <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0158-Y>.
22. Franzke B, Neubauer O, Cameron-Smith D, Wagner KH. Dietary protein, muscle and physical function in the very old. *Nutrients*. 2018;10(7):935.
23. Burd NA, West DWD, Moore DR, Atherton PJ, Staples AW, Prior T, et al. Enhanced Amino Acid Sensitivity of Myofibrillar Protein Synthesis Persists for up to 24 h after Resistance Exercise in Young Men. *J Nutr*. 2011;141(4):568---73.
24. Churchward-Venne TA, Pinckaers PJM, Smeets JSJ, Betz MW, Senden JM, Goessens JPB, et al. Dose-response effects of dietary protein on muscle protein synthesis during recovery from endurance exercise in young men: a double-blind randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2020;112:303---17.
25. Kang Y, Kim N, Choi YJ, Lee Y, Yun J, Park SJ, et al. Leucine-enriched protein supplementation increases lean body mass in healthy Korean adults aged 50 years and older: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2020;12(6):1816.
26. Koopman R, van Loon LJC. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J Appl Physiol*. 2009;106(6):2040---8.
27. Reyes García, M. G., & García Tamayo, F. Citocinas, Inflamación y Conducta. *Vertientes. Revista Especializada En Ciencias De La Salud*. 2019; 8(1-2). <https://revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/32943>
28. Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein “requirements” beyond the RDA: implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(5):565---72.
29. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: Protein requirements and optimal intakes in aging: Are we ready to recommend more than the recommended daily allowance? *Adv Nutr*. 2018;9(3):171---82.
30. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7).
31. Romanello V, Sandri M. Mitochondrial quality control and muscle mass maintenance. *Front Physiol*. 2016;6:422.
32. Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, Rojano i Luque X, Cuesta F, et al. La prevalencia de sarcopenia en residencias de España: comparación de los resultados del estudio multicéntrico ELLI con otras poblaciones. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2016;51(5):260---4.
33. Yoshimura Y, Bise T, Shimazu S, Tanoue M, Tomioka Y, Araki M, et al. Effects of a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and physical function in post-stroke patients with sarcopenia: A randomized controlled trial. *Nutrition [Internet]*. 2019;58:1---6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.028>.
34. Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, et al. Effects of exercise and amino acid supplementation on body composition and physical function in community-dwelling elderly Japanese

- sarcopenic women: A randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):16---23.
35. Holwerda AM, Paulussen KJM, Overkamp M, Goessens JPB, Kramer IF, Wodzig WKWH, et al. Dose-Dependent Increases in Whole-Body Net Protein Balance and Dietary Protein-Derived Amino Acid Incorporation into Myofibrillar Protein during Recovery from Resistance Exercise in Older Men. *J Nutr.* 2019;149(2):221---30.
36. M.Á. Valero Zanuy, F. Hawkins Carranza. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. *Revista Española de Enfermedades Metabólicas Óseas.* 2007;16 4 [https://doi.org/10.1016/S1132-8460\(07\)73506-7](https://doi.org/10.1016/S1132-8460(07)73506-7).
37. García Martín, A. Muñoz Garach, M. Muñoz Torres. Alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Hipocalcemia. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado.* 2016;12,16. <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.07.001>.
38. Kirk B, Mooney K, Cousins R, Angell P, Jackson M, Pugh JN, et al. Effects of exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle fatigue and health-related quality of life in older adults: a secondary analysis of the Liverpool Hope University---Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020;120(2):493---503, <http://dx.doi.org/10.1007/s00421-019-04293-5>.
39. Moriwaki M, Wakabayashi H, Sakata K, Domen K. The Effect of Branched Chain Amino Acids-Enriched Nutritional Supplements on Activities of Daily Living and Muscle Mass in Inpatients with Gait Impairments: A Randomized Controlled Trial. *J Nutr Heal Aging.* 2019;23(4):348---53.
40. Pomatto LCD, Davies KJA. The role of declining adaptive homeostasis in ageing. *J Physiol.* 2017;595(24):7275---309.
41. Kirk B, Mooney K, Amirabdollahian F, Khaiyat O. Exercise and dietary-protein as a countermeasure to skeletal muscle weakness: Liverpool Hope University - Sarcopenia aging trial (LHU-SAT). *Front Physiol.* 2019;10:445.
42. Arancibia J, Labbé T, Ríos J, Arancibia J, Labbé T, Ríos J. mTOR, autophagy and cancer: ad portas of the new decree of the Ricarte Soto law. *Rev Med Chile.* 2019 May;147(5):674---6.
43. Hill TR, Verlaan S, Biesheuvel E, Eastell R, Bauer JM, Bautmans I, et al. A Vitamin D, Calcium and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement Improves Measures of Bone Health in Sarcopenic Non-Malnourished Older Adults: The PROVIDE Study. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;105(4):383---91, <http://dx.doi.org/10.1007/s00223-019-00581-6>.
44. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG)“cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics. *Clin Nutr.* 2010;29(2):154---9.
45. Barker T, Martins T, Hill H, Kjeldsberg C, Henriksen V, Dixon B, et al. Different doses of supplemental vitamin D maintain interleukin-5 without altering skeletal muscle strength: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in vitamin D sufficient adults. *Nutr Metab.* 2012 Mar 9;9(1):16.
46. Jacob KJ, Chevalier S, Lamarche M, Morais JA. Leucine supplementation does not alter insulin sensitivity in prefrail and frail older women following a resistance training protocol. *J Nutr.* 2019;149(6):959---67.
47. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr* [Internet]. 2010;29(1):18---23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.03.009>.
48. Verde Z, Giaquinta A, Sainz CM, Ondina MD, Araque AF. Bone mineral metabolism:

status, quality of life, and muscle strength in older people. *Nutrients*. 2019 Nov;11(11).

49. Randolph AC, Markofski MM, Rasmussen BB, Volpi E. Effect of essential amino acid supplementation and aerobic exercise on insulin sensitivity in healthy older adults: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. 2020 May;39(5):1371-1378. doi:10.1016/j.clnu.2019.06.017.

50. Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, Koopman R, Wodzig WKWH, Dendale P, et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1468---75.

51. van de Bool C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EFM, Schols AMWJ. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(5):748---58.

52. Wang T, Xie H, Chen X, Jiang X, Wang L. Simultaneous determination of leucine, isoleucine and valine in Beagle dog plasma by HPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study. *J Pharm Biomed Anal*. 10 de octubre de 2015;114:426-32.

53. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, van Kranenburg J, Hartgens F, Wodzig WKWH, et al. Prolonged Leucine Supplementation Does Not Augment Muscle Mass or Affect Glycemic Control in Elderly Type 2 Diabetic Men. *J Nutr*. 2011;141(6):1070---6.

54. Duan Y, Zhong Y, Song B, Zheng C, Xu K, Kong X, et al. Suppression of protein degradation by leucine requires its conversion to β -hydroxy- β -methyl butyrate in C2C12 myotubes. *Aging*. 2019 Dec 24;11.

55. Gepner Y, Varanoske A, Boffey D, Hoffman J. Benefits of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in trained and untrained individuals. *Res Sports Med Print*. 2019 Jun;27(2):204-18.

56. Owens DJ, Polydorou I, Alwan N et al (2015) A systemsbased investigation into

vitamin D and skeletal muscle repair, regeneration and hypertrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 309:E1019-E1031 16.

57. Liberman K, Njemini R, Luiking Y, Forti L, Verlaan S, Bauer J, et al. Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and leucine enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: the PROVIDE study. *Aging Clin Exp Res*. 2019 Jun; 31(6):845-54.

58. Hernández J, Gómez C, Morillas J. Dietary factors associated with frailty in old adults: a review of nutritional interventions to prevent frailty development. *Nutrients* [Internet]. 2019 Jan 5 [cited 2019 Nov 7]; 11(1).

59. Bruyère O, Cavalier E, Reginster J. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017 Nov;20(6):498-503.

60. Grundberg E, Brandstrom H, Ribom EL et al (2004) Genetic variation in the human vitamin D receptor is associated with muscle strength, fat mass and body weight in Swedish women. *Eur J Endocrinol* 150:323-328

61. Ruggiero C, Baroni M, Bini V, Brozzetti A, Parretti L, Zengarini E, et al. Effects of weekly supplementation of cholecalciferol and calcifediol among the oldest-old people: findings from a randomized pragmatic clinical trial. *Nutrients*. 15 de noviembre de 2019;11(11).

62. Cheung M, DeLuccia R, Ramadoss R, Aljahdali A, Volpe S, Shewokis P, Sukumar D. Low dietary magnesium intake alters vitamin D parathyroid hormone relationship in adults who are overweight or obese. *Nutr Res N Y N*. 2019 Sep;69:82-93.

63. Visser M, Deeg DJ, Lips P (2003) Low vitamin D and high parathyroid hormone levels as determinants of loss of muscle strength and muscle mass (sarcopenia): the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5766-5772

64. Tessier A, Chevalier S. An update on protein, leucine, omega-3 fatty acids, and

- vitamin D in the prevention and treatment of sarcopenia and functional decline. *Nutrients* [Internet]. 2018 Aug 16 [cited 2019 Dec 18];10(8).
65. Boland R, Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 7:434–448
66. Luiking YC, Deutz NEP, Memelink RG, Verlaan S, Wolfe RR. Postprandial muscle protein synthesis is higher after a high whey protein, leucine-enriched supplement than after a dairy-like product in healthy older people: A randomized controlled trial. *Nutr J* [Internet]. 2014;13(9):9http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-13-9.
67. Mamerow M.M., Mettler J.A., English K.L., Casperson S.L., Arentson-Lantz E., Sheffield-Moore M., Layman D.K., Paddon-Jones D. Dietary protein distribution positively influences 24-h muscle protein synthesis in healthy adults. *J. Nutr.* 2014;144:876–880. doi: 10.3945/jn.113.185280.

