



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Factors predisposants de fragilitat física en persones ancianes: desnutrició i sarcopènia. Estratègies nutricionals en la seva prevenció i tractament

Joan Trabal Vílchez



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència Reconeixement- SenseObraDerivada 3.0. Espanya de Creative Commons.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia Reconocimiento - SinObraDerivada 3.0. España de Creative Commons.

This doctoral thesis is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivatives 3.0. Spain License.



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

CLÍNIC
BARCELONA
Hospital Universitari

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA

**FACTORS PREDISPOSANTS DE FRAGILITAT
FÍSICA EN PERSONES ANCIANES: DESNUTRICIÓ
I SARCOPÈNIA. ESTRATÈGIES NUTRICIONALS
EN LA SEVA PREVENCIÓ I TRACTAMENT.**

JOAN TRABAL VÍLCHEZ

2015

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE NUTRICIÓ I BROMATOLOGIA

PROGRAMA DE DOCTORAT EN ALIMENTACIÓ I NUTRICIÓ

TESI DOCTORAL REALITZADA A LA UNITAT DE NUTRICIÓ I DIETÈTICA CLÍNICA
DEL SERVEI D'ENDOCRINOLOGIA I NUTRICIÓ DE
L'HOSPITAL CLÍNIC UNIVERSITARI DE BARCELONA

**FACTORS PREDISPOSANTS DE FRAGILITAT FÍSICA
EN PERSONES ANCIANES: DESNUTRICIÓ I
SARCOPÈNIA. ESTRATÈGIES NUTRICIONALS EN LA
SEVA PREVENCIÓ I TRACTAMENT.**

Memòria presentada per Joan Trabal Vílchez per optar al títol de doctor per la
Universitat de Barcelona

Dr. Andreu Farran Codina
Director

Dra. Maria Izquierdo Pulido
Tutora

Joan Trabal Vílchez
Doctorand

JOAN TRABAL VÍLCHEZ

2015

*Al meu fill Àlex,
per les hores que hem deixat de passar junts.*

A la meva mare.

Amb l'amargor de la malaltia es coneix la dolçor de la salut.

DITA CATALANA

I don't want to believe. I want to know.

CARL SAGAN

AGRAÏMENTS

El matemàtic i filòsof Alfred North Whitehead va deixar escrit *“No one who achieves success does so without acknowledging the help of others. The wise and confident acknowledge this help with gratitude”*. Així doncs, en un moment tan especial com aquest, cal aturar-se i mirar enrere per donar les gràcies a totes aquelles persones que han ajudat a fer possible la meva formació com a professional de la nutrició, i per tant, a la realització d'aquesta tesi doctoral.

Vull començar expressant el meu agraïment al meu director de tesi, el Dr. Andreu Farran, per haver-me acollit des del primer moment que li vaig plantejar de fer la tesi doctoral sota la seva direcció, des d'aleshores sempre ha cregut que podia finalitzar el doctorat. Gràcies per la confiança i el suport mostrat al llarg d'aquests anys, espero que hàgim creat un pont per a futures col·laboracions professionals.

A la Dra. Maria Izquierdo, la meva tutora de tesi, pels seus encertats consells en moments de dubte i desànim. Que aquesta tesi acabés presentant-se com a compendi de publicacions va ser, en part, “culpa” teva.

Al Dr. Pere Leyes i la Dra. Maria Forga, qui ja fa anys van apostar per mi per tirar endavant amb la recerca que realitzem a la Unitat de Nutrició i Dietètica Clínica de l'Hospital, sense aquest fet difícilment hagués pogut realitzar el doctorat. Junts ens hem ensopegat en diversos projectes, però ens hem sobreposat i aquest fet ens ha ajudat a millorar. Amb vosaltres he compartit incomptables hores de feina que m'han permès créixer com a professional. Per tots els bons moments que hem passat junts, però especialment per la vostra comprensió i suport en les situacions personals difícils passades i recents.

Gràcies a tots els companys i companyes de l'Hospital Clínic, l'hospital on vaig néixer i on tinc la sort de treballar. I en especial a les companyes de professió de la Unitat de Nutrició i el personal d'infermeria de Medicina Interna i la Unitat de Geriatria d'Aguts, és un plaer compartir el dia a dia amb vosaltres.

Al personal dels centres externs que voluntàriament van col·laborar en l'estudi de suplementació amb leucina i exercici físic, especialment les fisioterapeutes dels Centres Residencials Ballesol i de la Fundació Amiba Badalona.

A en Xavier Montalbán, la Núria Marco i la Pilar Gómez dels laboratoris Nutricia, pel seu suport logístic i la cessió de la suplementació nutricional en l'estudi de la leucina.

A totes les persones ancianes que van participar en els estudis, i que amb la seva generositat han permès que aquesta tesi doctoral vegi la llum. Durant les visites d'estudi, no només vaig endur-me dades per analitzar, sinó també històries personals i experiències vitals que espero que m'ajudin durant el meu camí cap a la vellesa. És per ells i per tots els que un dia esperem arribar a aquesta etapa de la vida que aquesta tesi doctoral i el treball del dia a dia té un veritable sentit.

A en José Carlos González, per la teva amistat, pel teu ajut inestimable en la meva formació des de molts anys enrere, i per haver tingut la paciència de fer de "crític literari" de les memòries de la tesina de màster i d'aquesta tesi doctoral.

A tots els amics que m'han fet costat en el darrer any i m'han ajudat a sobreposar-me a una situació difícil, i molt especialment a la Maica Crespo. Gràcies per escoltar-me.

A la Natalie de Borja. Malgrat tot, gràcies de tot cor pel temps que m'has dedicat.

A la meva família, amb un record molt especial al meu avi José Maria i la meva àvia Maria Josefa, veure al seu nét presentant aquesta tesi doctoral els haguera omplert d'orgull i alegria. Però sobretot a la meva mare, gràcies per haver-me empès a estudiar i a superar-me, i a ensenyar-me a no fer cas d'aquells que afirmaven que mai arribaria enlloc a la vida.

Al meu fill Àlex. Pots estar al final de la llista d'agraïments, però sàpigues que ets el primer i el més important de la meva vida. T'estimo per sobre de tot. Espero poder transmetre't els valors de l'esforç i la superació tan bé com l'àvia ho va fer amb mi. Recorda sempre aquella frase de cine "*Try not. Do or do not. There is no try*".

A aquells que m'han recolzat durant el decurs de la meva formació com a professional de la nutrició, així com en la realització d'aquesta tesi doctoral, i que no hagi anomenat sense cap intenció manifesta, el meu sincer agraïment.

ABREVIATURES (per ordre alfabètic)

GLP-1	Glucagon-like Peptide-1
IMC	Índex de Massa Corporal
MNA	Mini Nutritional Assessment
mRNA	messenger Ribonucleic Acid
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
QVRS	Qualitat de Vida Relacionada amb la Salut
TUG	Timed Up & Go
UCI	Unitat de Cures Intensives

ÍNDEX

Introducció	14
1. El procés de l'envelliment: conseqüències sobre la funcionalitat i la independència personal	16
2. La sarcopènia: una síndrome geriàtrica	22
3. La desnutrició en persones ancianes	31
4. Relació entre sarcopènia i desnutrició, i l'aparició de la fragilitat física en les persones ancianes	39
Justificació i Objectius	46
Objectiu 1	50
1. Justificació de l'objectiu	52
2. Material i mètodes	52
3. Resum dels resultats	55
Objectiu 2	66
1. Justificació de l'objectiu	68
2. Material i mètodes	69
3. Resum dels resultats	71
Objectiu 3	78
1. Justificació de l'objectiu	80
2. Material i mètodes	81
3. Resum dels resultats	85
Discussió	97
Conclusions	113
Bibliografia	117

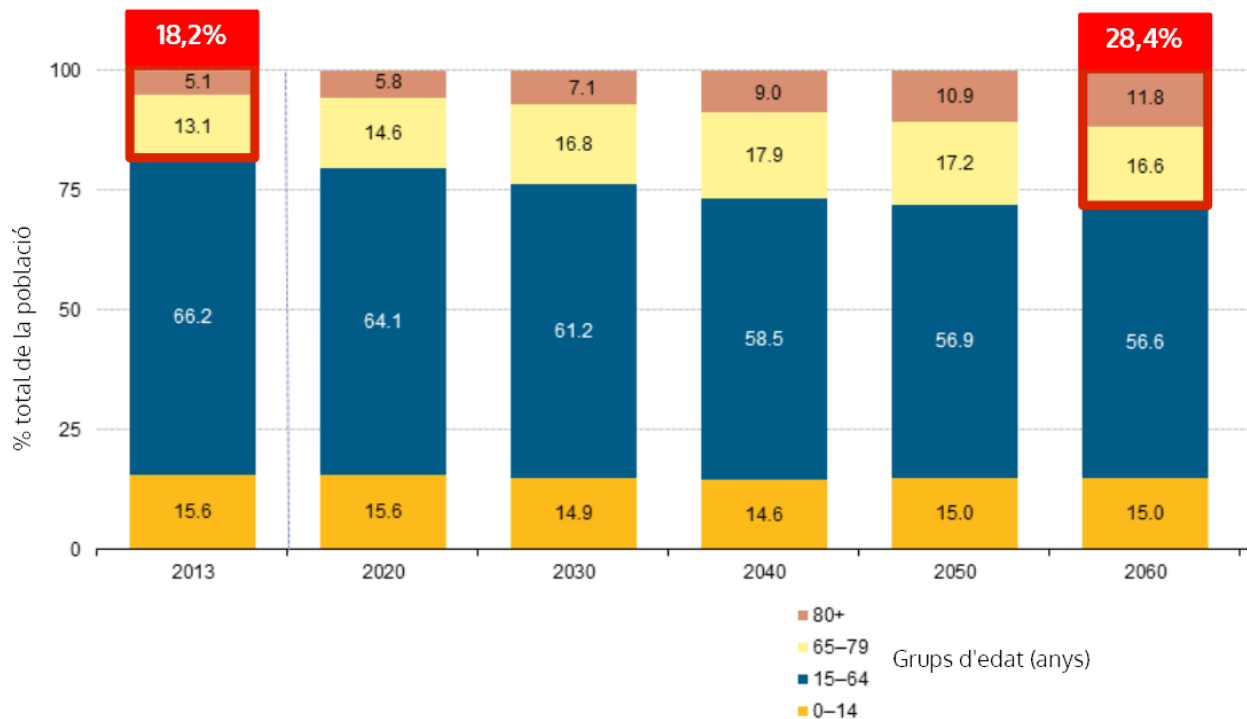
INTRODUCCIÓ

1. El procés de l'envelliment: conseqüències sobre la funcionalitat i la independència personal

Durant els darrers 200 anys, un dels èxits més destacables de la humanitat ha estat l'augment aparentment inexorable de l'esperança de vida. Els avenços en la medicina i la salut pública, les millores en els estàndards de vida i en l'educació han contribuït a aquest augment a gran part del món. Les dades més recents pel que fa a l'esperança de vida en néixer mostren com aquesta va ser de 80,3 anys de mitjana l'any 2012 a la Unió Europea, essent de 83,1 anys per les dones i de 77,5 anys pels homes(1). En el cas de Catalunya, l'esperança de vida en néixer va ser de 82,5 anys de mitjana l'any 2011, essent de 79,5 anys pels homes i de 85,3 anys per les dones(2). Si comparem aquestes dades amb les de dècades anteriors, podrem observar com a Catalunya l'esperança de vida de les persones ancianes ha evolucionat favorablement durant els darrers anys, augmentant de forma progressiva la mitjana d'anys que es pot esperar viure en aquesta etapa de la vida. Així, l'any 1992 una persona de 70 anys podia esperar viure 14,3 anys més, mentre que l'any 2011 el nombre d'anys va augmentar fins als 16,7(2).

Les estadístiques mostren que tant el nombre com la proporció de persones ancianes augmenten en tots els països, i de manera especial en els països occidentals a causa de la disminució de la natalitat. En l'àmbit europeu, en les passades dues dècades el percentatge de població per sobre dels 65 anys es va incrementar en un 3,6%. Com mostra la figura 1, l'any 2013 la població anciana va representar un 18,2% del total de la població europea. Les projeccions de població fetes per a l'any 2060 estimen que aquest grup d'edat representi un 28,4 % de la població europea(3). Pel que fa a Catalunya, segons dades de l'any 2010 la població major de 65 anys constituïa un 16,5% i la major de 80 anys un 4,9% del total, representant un increment del 4,8% i del 2,6% respectivament en comparació l'any 1991(4).

Figura 1. Estructura de la població pels principals grups d'edat a la Unió Europea-28, 2013-2060. Percentatge total de la població europea segons grups d'edat, en requadres vermells percentatge de la població major de 65 anys. *Adaptat d'Eurostat(3)*

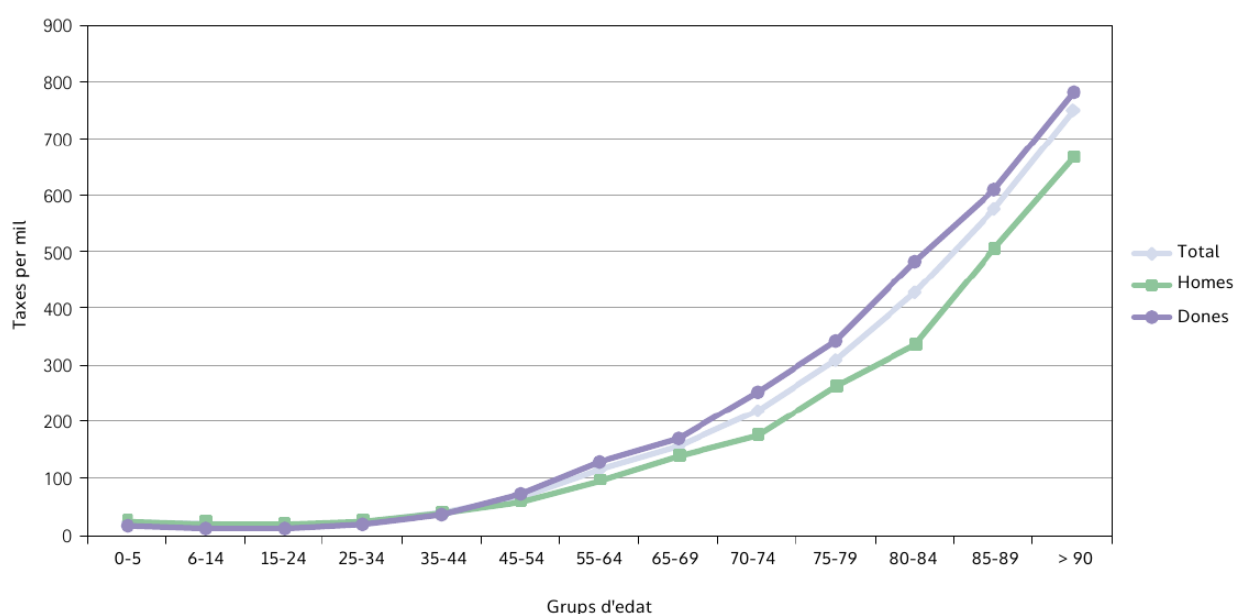


L'envelliment és un procés biològic que ocorre a escala molecular, cel·lular i dels diferents sistemes fisiològics. El consens científic actual recolza la teoria que la causa de l'envelliment correspon a una acumulació al llarg de la vida d'una àmplia varietat de danys a escala molecular i cel·lular(5). La consegüent disfunció cel·lular causada per l'acumulació de danys i errors, produeix una reducció de la funció a escala tissular, i per tant, dels diferents sistemes fisiològics que amb el temps disminuiran la capacitat d'autoregulació de l'organisme. Aquesta disminució en la capacitat de regulació davant de factors estressors externs acaba resultant en un increment del risc de morbiditat, declivi funcional, discapacitat i en darrer terme la mort de l'individu(6).

Així doncs, donat que a escala mundial ens trobem immersos en un moment de transició demogràfica d'una població predominantment jove cap a una altra de mitjana edat o anciana, s'està modificant el patró clàssic de morbiditat dominat per les malalties infeccioses cap a un de malalties cròniques i discapacitat, quelcom que

ja es pot observar en certs llocs del món com Europa. De totes maneres, l'envelliment no ha de representar un problema per si mateix perquè com a societat avançada n'hem d'estar orgullosos d'haver aconseguit una elevada esperança de vida. El problema que es planteja consisteix en conèixer la situació o l'estat en què arribarem a la vellesa. Arribar en millors o pitjors condicions estarà condicionat per un conjunt de factors de risc, més enllà de la mateixa edat, que afectaran el moment en el qual s'inicia la discapacitat i el grau amb què aquesta es desenvolupa. Que l'increment en l'esperança de vida signifiqui més anys de salut o de malaltia és una de les qüestions que més problemes planteja en uns temps de dificultats econòmiques i de crisi generalitzada en què es troba la nostra societat. Aquesta tendència a l'envelliment de la població porta a la necessitat de prioritzar un envelliment saludable, o dit de manera planera, afegir anys a la vida i vida als anys(7). Així doncs, es fa necessària una reorientació dels models de salut i benestar social que permetin implementar intervencions més eficaces, equitatives i sostenibles, evitant així una crisi en la provisió de serveis de salut i benestar social(8). Aquest és un fet a tenir molt en compte, donat que com es mostra a la figura 2, la taxa de discapacitat per mil habitants augmenta de manera destacada a partir dels 70 anys, incrementant-se encara més a partir del rang dels 80-85 anys(9).

Figura 2. Taxes de discapacitat (nombre d'individus per miler) per edat i sexe a l'estat espanyol. *Adaptat de Díaz R(9)*

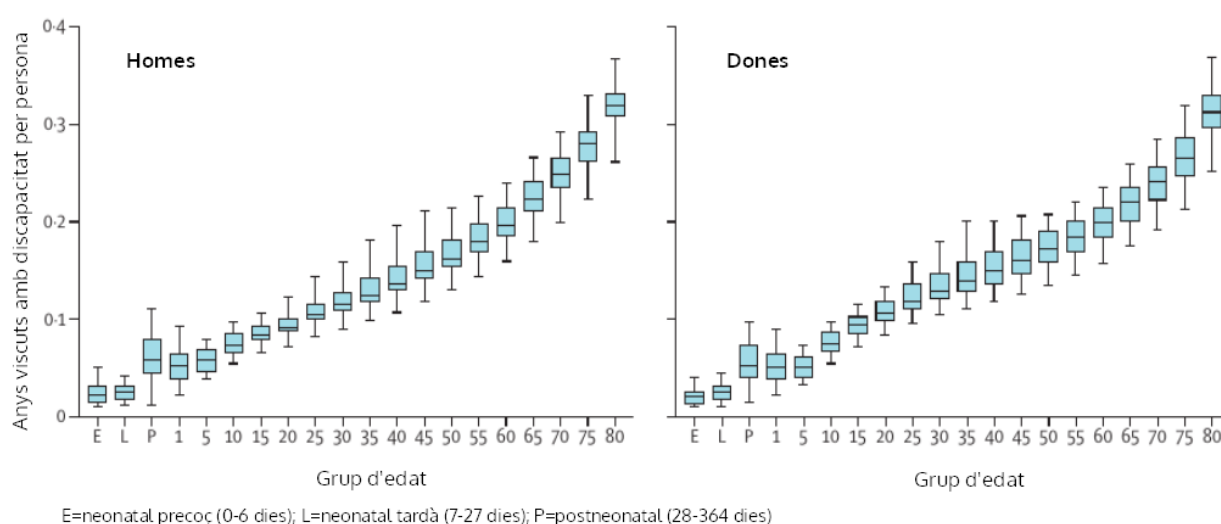


En analitzar les dades a l'estat espanyol pel que fa a l'esperança de vida amb bona salut, aquestes mostren millores durant els darrers dos decennis, passant dels 64,8 anys pels homes i els 70,1 anys per dones l'any 1990, a 68,8 anys pels homes i 73 anys per les dones l'any 2010(10). Si ens centrem a valorar l'esperança de vida lliure de discapacitat, les dades mostren algunes diferències pel que fa a la mobilitat o la independència en les activitats de la vida diària. D'una banda, estudis on es va avaluar l'evolució funcional durant la darrera dècada del segle passat van observar certes millores en aspectes funcionals com caminar o pujar escales, però de l'altra banda van mostrar reduccions en la valoració de les activitats de la vida diària (instrumentals o bàsiques)(11,12). Entre les activitats instrumentals s'inclouen accions com la compra, la preparació dels aliments, la neteja del domicili o l'ús de sistemes de transport, entre d'altres. Pel que fa a les activitats bàsiques, s'inclou la capacitat per alimentar-se, la higiene personal, el fet de vestir-se, el control d'esfínters, i la capacitat de transferència dins el domicili.

Vist això, sembla que no només vivim més temps, sinó en part, també millor. La major part de l'evidència científica per a persones menors de 85 anys suggereix un ajornament en el temps de les limitacions i la discapacitat, malgrat l'augment de les malalties cròniques(12). Aquesta aparent contradicció s'explica almenys en part per un diagnòstic precoç, a més de millores en el tractament de les malalties més prevalents. D'altra banda, la tendència a la millora en el grau de discapacitat podria explicar-se també per canvis en altres aspectes. Factors com l'ús creixent de les tecnologies d'assistència, les millores en les condicions i accessibilitat als habitatges o el transport públic, i els canvis en la percepció social de la discapacitat i per tant en les polítiques socials, poden haver contribuït a disminuir la relació entre la malaltia i la discapacitat funcional(13). Però per a aquelles persones majors de 85 anys la situació és menys clara, atès que les dades corresponents a persones d'aquest grup d'edat són escasses i inconsistents(14,15). Tot i així, semblaria que els esforços de promoció de la salut adreçats a la població entre 65 i 85 anys poden millorar la salut i la longevitat d'aquestes persones sense incrementar la despesa en l'àmbit sanitari(16).

Les tendències observades en el temps respecte a la discapacitat i les limitacions funcionals, es poden aplicar a ambdós sexes en general. Però paradoxalment, tot i que la mortalitat és superior en els homes respecte a les dones com ja s'ha mostrat prèviament, les dones presenten més limitacions funcionals i dificultats en les activitats bàsiques i instrumentals de la vida diària. En comparar les dones amb els homes, el rang d'anys viscuts amb discapacitat és superior per les dones en pràcticament tots els grups d'edat adulta(10), tal com mostra la figura 3.

Figura 3. Rangos de les estimacions dels anys viscuts amb discapacitat per persona, envers grups d'edat (corresponents a l'any 2010). *Adaptat de Salomon J(10)*



Aquest avantatge de l'home envers la dona també s'ha observat en els resultats de proves de rendiment físic fins a les edats més avançades. Malgrat que s'han intentat donar diverses explicacions a aquesta paradoxa, el més probable és que aquest avantatge es degui a múltiples causes que inclouen diferències biològiques fonamentals entre sexes(17). Entre aquestes diferències trobaríem el fet que fins i tot en edats avançades els homes són físicament més forts(18), i com a conseqüència, presenten menys limitacions de tipus funcional.

Així doncs, sembla un fet que l'increment en la discapacitat acaba comportant una major dependència de les persones que la pateixen. S'estima que a la Unió Europea, com a conseqüència dels canvis en la distribució de la població entre els grups d'edat comentats prèviament, la taxa de dependència passi del 27,5% el 2013 al 50,1% el

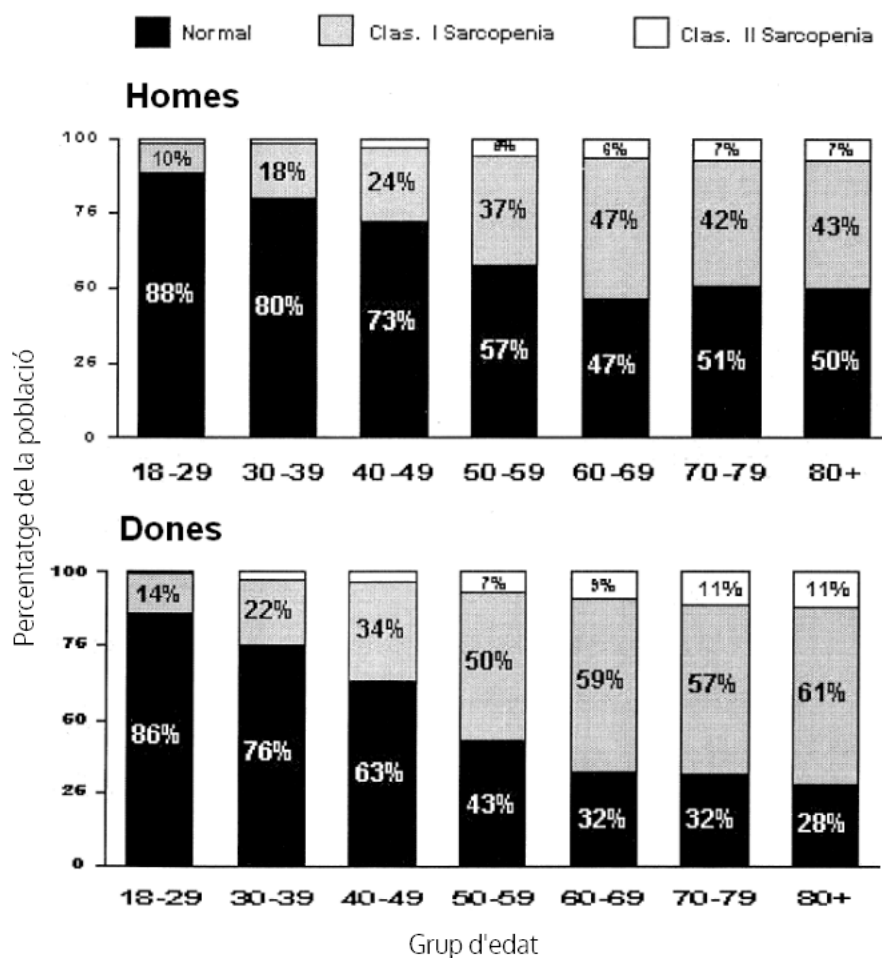
2060(3). Diversos estudis han mostrat que les principals causes de discapacitat durant la vellesa són l'osteoartritis i les malalties múscul-esquelètiques(19,20). Malgrat que la majoria dels individus arribaran a deteriorar-se físicament i a patir discapacitat abans de la mort(21), l'ajornament del procés de deteriorament mitjançant estratègies de promoció de la salut hauria de permetre a les persones viure fins a edats avançades sense patir una gran discapacitat, i per tant, disminuir els temps de dependència i les despeses derivades d'aquesta.

2. La sarcopènia: una síndrome geriàtrica

Al cos humà hi ha al voltant de 650 músculs que formen part del sistema múscul-esquelètic. Aquest, representa del 40% al 45% de la massa corporal total, trobant-se el 55% de la massa muscular total distribuïda a les extremitats inferiors. El múscul conté aproximadament el 50% de les proteïnes corporals totals, representant el recanvi proteic muscular el 25% del recanvi proteic corporal total(22).

Com s'ha explicat prèviament, l'envelliment comporta una disfunció cel·lular amb reducció de la funció a escala tissular, i per tant dels diferents sistemes fisiològics. Un dels sistemes més visiblement afectats per l'envelliment és el sistema múscul-esquelètic. Ja a mitjans del segle passat es va poder evidenciar, mitjançant mesures amb potassi-40 en individus menors d'un any fins a 79 anys, les diferències entre sexes i els canvis amb l'edat en relació a la massa muscular i la massa d'altres components de l'organisme(23). La pèrdua de massa muscular és un procés gradual, que sol iniciar-se entre la tercera i la quarta dècada de la vida. Després de la cinquena dècada de la vida hi ha una pèrdua d'entre un 1% i un 2% de massa muscular per any(24), principalment de fibres musculars del tipus II(25), especialitzades en la generació de força explosiva i velocitat, és a dir, potència muscular. Aquesta pèrdua és més notable als grups musculars de les extremitats inferiors, amb pèrdues del 40% entre els 20 i els 80 anys(26). Estudis epidemiològics han observat aquesta relació entre baixa massa muscular i vellesa(27), mostrant com el pas dels anys comporta una pèrdua de massa muscular, com es pot veure a la figura 4.

Figura 4. Prevalença de sarcopènia en diferents graus en població masculina i femenina dels EEUU (massa muscular / massa corporal x 100). *Adaptat de Janssen I(27)*

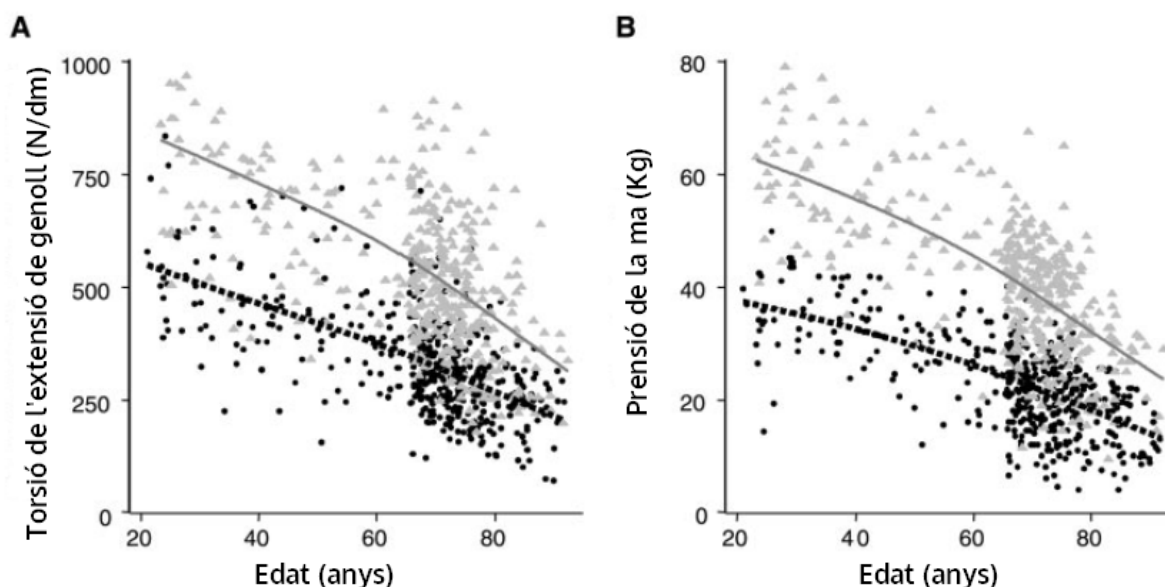


L'any 1988 el professor Irwin Rosenberg de la Tufts University va proposar la paraula 'sarcopènia' per a descriure aquest fenomen, aquest mot nom compost provinent del grec pot traduir-se com a "pèrdua de carn"(28). Malgrat la intensa recerca clínica que s'ha realitzat durant els darrers anys en relació a la sarcopènia, encara no s'ha pogut assolir una definició operacional de consens. Diverses definicions han estat desenvolupades durant els darrers dos decennis, però en ser estrictament basades en la composició corporal de l'individu, han estat subjecte de crítiques en considerar-se arbitràries(27,29,30). De totes maneres, l'any 2010 el *European Working Group on Sarcopenia in Older People* va publicar una definició clínica pràctica i uns criteris diagnòstics de consens. Així doncs, la definició proposada estableix que la sarcopènia

és: “una síndrome caracteritzada per una pèrdua progressiva i generalitzada de la massa muscular esquelètica i la força, amb risc d'esdeveniments adversos com discapacitat física, mala qualitat de vida i la mort”(31).

L'altra conseqüència derivada de l'envelliment pel que fa al sistema múscul-esquelètic és la reducció de la força muscular. Els estudis han observat com a mesura que l'individu envella, es produeix una reducció progressiva de la força (figura 5).

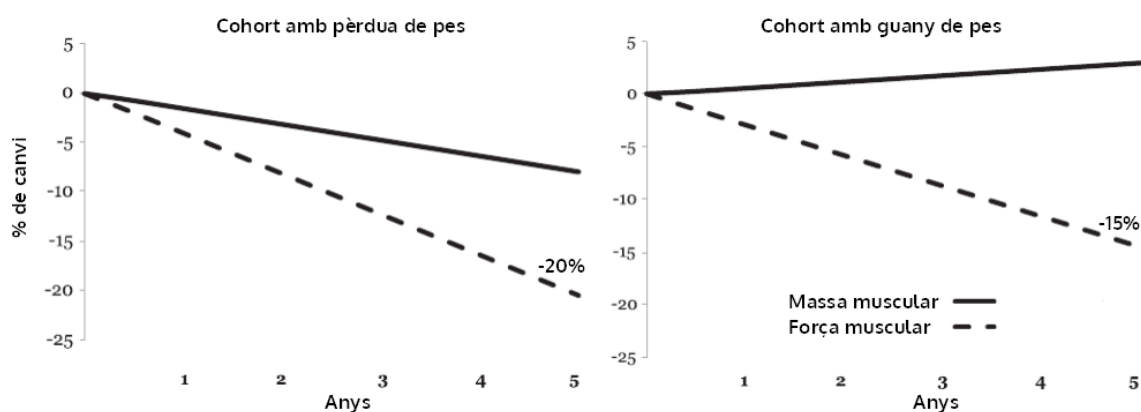
Figura 5. Relacions entre l'edat i la torsió de l'extensió de genoll (A) i la premsió de la mà (B) en homes (triangles grisos) i dones (cercles negres). *Adaptat de Lauretani F(32)*



La utilització d'un sol terme (sarcopènia) per a definir els canvis produïts per la pèrdua de massa i força muscular, semblaria implicar que la pèrdua de massa muscular és directament responsable de la pèrdua de força. Així, la unió d'aquests dos paràmetres ha portat a la realització d'un major nombre d'estudis on l'èmfasi de la recerca han estat els mecanismes relacionats amb els canvis en la massa muscular, més que no pas aquells mecanismes que regulen la força. Que la força muscular no depèn només de la grandària del múscul, és quelcom que es coneix des de fa més de trenta anys(33), però ha estat en les darreres dècades que els estudis han observat com la disminució de la força muscular en persones ancianes és superior a la pèrdua

concomitant de massa muscular(34-37), com es pot observar a la figura 6. Així, el fet de mantenir o fins i tot incrementar la massa muscular no permet prevenir la pèrdua de força associada a l'edat, i és que els canvis en la massa muscular només explicarien del 6% al 8% de la variabilitat en la força muscular entre subjectes(34,37,38). Aquestes discrepàncies mostrarien canvis en el múscul molt complexos associats a la sarcopènia i l'envelliment, més enllà de la mateixa pèrdua de teixit muscular. Aquests canvis s'han atribuït al que s'ha vingut a anomenar la qualitat muscular, que pot ser avaluada indirectament com un indicador del rendiment definit com a força muscular per massa muscular(33). Així, aquests canvis complexos s'han atribuït a altres factors, entre aquests les alteracions de certs mecanismes neurofisiològics com la pèrdua d'unitats motores alfa i fibres nervioses de conducció ràpida de la medul·la espinal(39), o canvis en l'estructura i funció del complex actina-miosina(40), com a mediadors en la pèrdua de força muscular associada a l'edat.

Figura 6. Relacions entre els canvis en la força extensora del genoll i l'àrea muscular transversal del quàdriceps femoral en individus ancians seguits durant 5 anys. *Adaptat de Manini T(41)*



El *European Working Group on Sarcopenia in Older People* recomana doncs, utilitzar la presència d'ambdós paràmetres, massa muscular i funció muscular (entesa com a força o rendiment) per al diagnòstic de la sarcopènia. A més, s'han proposat una sèrie d'estadis que reflecteixin la severitat de la sarcopènia. Així, la presarcopènia es caracteritza per una baixa massa muscular sense impacte en la força muscular o el

rendiment físic, la sarcopènia es caracteritza per baixa massa muscular i baixa força muscular o baix rendiment físic, i la sarcopènia severa quan es compleix amb tots tres criteris. Tot i així, la manca de consens es manté atès que alguns investigadors consideren que cal separar ambdós paràmetres, i denominar sarcopènia estrictament a la pèrdua de massa muscular i dinapènia a la pèrdua de força muscular(41).

La prevalença de sarcopènia variarà molt en funció de la definició utilitzada, de les limitacions que presenten els estudis amb mostres petites, així com de la informació que s'obté de les diferents tècniques de mesura utilitzada. A escala global, s'estima que la seva prevalença en persones d'entre 60 i 70 anys és del 5% al 13%, i en persones majors de 80 anys de l'11% al 50%(42). Pel que fa a Catalunya, en l'únic estudi realitzat per a avaluar la prevalença de sarcopènia en ancians sans d'entre 70 i 80 anys mitjançant impendanciometria, es va poder observar que aquesta era del 33% per a les dones i del 10% pels homes(43).

L'etiologia de la sarcopènia es considera que no és única, havent-se postulat diversos mecanismes fisiopatològics que ajudarien a explicar la seva aparició, tenint aquests una contribució relativa al llarg del temps. Com a factor destacable hi hauria la disminució en l'activitat física, essent a la vegada una causa i una conseqüència de la pèrdua de massa muscular: el sedentarisme o els processos patològics que requereixen llargs períodes d'allitament en serien exemples(44,45). Un altre factor seria la disrupció en la regulació del recanvi proteic(46). Diversos estudis han mostrat com el múscul envellit presenta una resposta disminuïda als estímuls anabòlics dels aminoàcids i l'exercici(47,48), quelcom que ha vingut a anomenar-se resistència anabòlica(49). La disminució en l'eficiència de la síntesi proteica es creu que pot estar mitjançada per l'alteració en la iniciació del procés de traducció nuclear dependent de la via de senyalització mTOR(50). Aquesta síntesi proteica disminuïda en resposta a la ingesta d'aminoàcids de la dieta en persones ancianes s'ha observat amb quantitats inferiors als 7 g d'aminoàcids essencials per àpat(51). D'altra banda, s'ha observat que quantitats per sobre dels 10 g d'aminoàcids essencials produeixen una resposta en la síntesi proteica similar a la d'individus joves(52), malgrat una extracció esplàncnica dels aminoàcids significativament més elevada en persones ancianes(53,54). Així doncs, les situacions que comporten una ingesta inadequada de nutrients, i especialment pel que fa a l'aportació de proteïnes amb un patró aminoacídic equilibrat, també contribuiria a la pèrdua de massa

muscular. També hi tindrien un paper els processos inflamatoris a causa de la producció crònica i gradual de citocines proinflamatòries que s'associen amb l'edat, com la interleucina 6 i el factor de necrosi tumoral- α , que tenen un paper central en la producció hepàtica de la proteïna C reactiva o l'antiquimotripsina- α 1, entre altres proteïnes de fase aguda(55,56). L'increment en la resistència a la insulina, o les disminucions d'hormones com la testosterona, els estrògens, l'hormona de creixement o la vitamina D també s'han relacionat amb l'aparició de la sarcopènia(56,57). Així mateix, s'ha observat com l'acumulació d'espècies reactives d'oxigen poden causar dany oxidatiu a les cèl·lules musculars a escala mitocondrial o produir canvis químics en les proteïnes musculars(58,59). D'altres causes relacionades amb la sarcopènia serien els factors genètics o el pes en néixer(60,61), que han estat menys explorades, així com les ja comentades alteracions del sistema neuromuscular(39).

Les conseqüències de la pèrdua de massa i força muscular són diverses. La pèrdua d'aquest teixit metabòlicament actiu produeix una disminució de la despesa energètica, atès que representa al voltant d'un 30% de la despesa energètica total(62). A més, el múscul té un paper central en el metabolisme proteic, servint com a font d'aminoàcids precursors de la síntesi de proteïnes i en la gluconeogènesi en cas que les necessitats no quedin cobertes mitjançant la ingesta, la seva pèrdua en persones ancianes té com a conseqüència la disminució en el control glicèmic(63). La disminució de massa muscular i l'augment de greix corporal porta a una reducció de l'aigua corporal total, podent-hi comportar alteracions en el control hidroelectrolític(64). La pèrdua de massa muscular també es troba estretament lligada a la pèrdua de massa òssia, a causa d'interaccions físiques i moleculars entre ambdós sistemes(65), pel que la minva de múscul i densitat òssia comporta un increment en el risc de fractures(66). D'altra banda, la pèrdua de massa muscular inclou una disminució tant del nombre de fibres musculars com de la seva grandària, amb una major pèrdua de fibres del tipus II, com ja s'ha esmentat(25). Aquestes fibres realitzen contraccions de tipus ràpid que permeten executar treballs de potència muscular, un tipus de treball muscular involucrat en la prevenció de caigudes. Així doncs, la principal conseqüència en la pèrdua de massa i força muscular és la disminució en la funcionalitat que pot portar a una situació de fragilitat i discapacitat, i per tant, a un increment en el risc d'hospitalitzacions, institucionalització i la mort(67). El fet que la pèrdua d'un 40% de la massa magra

esdevingui mortal(68,69), pot fer pensar que la disminució de la massa muscular es pugui relacionar directament amb un increment de la mortalitat. Diversos treballs, però, han observat com la disminució de la força i la capacitat física, i no la massa muscular, són els factors predictors de mortalitat en persones ancianes(70-72).

Malgrat la dimensió del problema, avui en dia encara no existeix cap tractament farmacològic efectiu per a la sarcopènia, tot i que durant la darrera dècada s'ha incrementat la recerca en aquest àmbit(73). Com ja ha estat comentat, malgrat que l'envelliment produeix una atenuació de la resposta als estímuls anabòlics, no sembla que disminueixi les adaptacions en la qualitat muscular a l'exercici de força amb resistència(74). Així doncs, ara per ara es considera que l'exercici físic de força amb resistència progressiva és el tractament més efectiu i eficaç per a induir hipertròfia muscular, incrementar la força i millorar el rendiment físic en persones ancianes(75,76), fins i tot d'edat molt avançada(77). L'exercici de força amb resistència progressiva utilitza contraccions isotòniques en què es genera força mentre el múscul va canviant de longitud, la resistència exercida s'incrementa progressivament a mesura que millora la força(76). L'augment de la massa muscular i la força per l'exercici de resistència a llarg termini estaria causada per un increment en la síntesi proteica muscular(78), la proliferació i l'activació de les cèl·lules satèl·lit(79), l'augment de fibres musculars tipus I i II(80,81) i l'increment en la producció d'hormones anabòliques(82). La majoria d'estudis realitzats en persones ancianes suggereixen que l'increment de la força després de la realització d'exercici de resistència és superior al que seria esperable, donada la baixa resposta d'hipertròfia muscular(83,84). Aquest increment és més acusat durant les primeres fases de l'entrenament(85), atribuint-se els canvis a adaptacions neuromusculars mitjançant l'augment en el reclutament d'unitats motores(86,87), alteracions en l'arquitectura muscular i rigidesa dels tendons(88,89), i en menor grau a la hipertròfia selectiva de les fibres musculars de tipus II(90,91). De totes maneres, la influència de l'edat de l'individu en la capacitat d'incrementar la força després de realitzar exercici físic de resistència és una qüestió no resolta. Així, alguns estudis han demostrat percentatges de guanys en la força similars entre participants joves i ancians(85,86), mentre que d'altres treballs han observat que els guanys són inferiors en els ancians respecte als individus joves(87,92). Les dades d'altres estudis suggereixen que els efectes de l'edat en la força poden estar influenciats pel sexe(93) o la durada de l'entrenament(94).

Encara no és prou clar el grau en el qual la realització d'exercici físic es tradueix en una millora de la funció física i de les activitats de la vida diària. Els estudis mostren resultats contradictoris pel que fa a la funció física després d'intervencions amb programes d'exercici físic, no existint una relació lineal entre la participació en aquests programes i els canvis en la discapacitat. Diversos estudis amb intervencions específiques d'exercicis de resistència han observat millores significatives en la velocitat de la marxa(95,96); així mateix, d'altres estudis no han observat canvis significatius en aquest mateix paràmetre funcional(97,98). D'altres treballs han mostrat millores en diverses proves funcionals(95,96,99,100). Tot i així, alguns estudis suggereixen que les adaptacions funcionals serien específiques, resultant en canvis en una mesura funcional però no en altres(100).

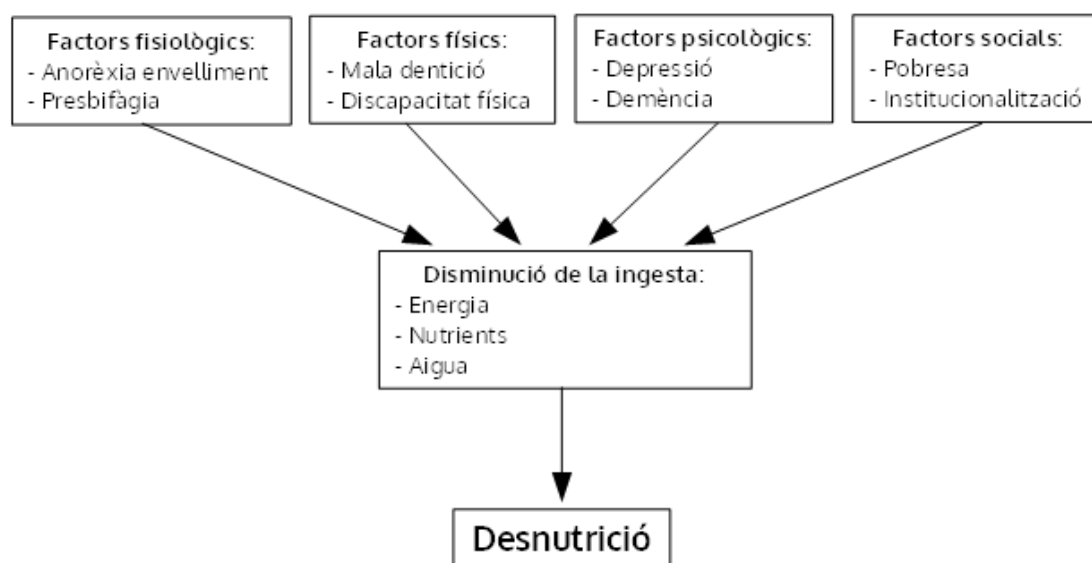
D'una altra banda, la intervenció nutricional s'ha postulat com una altra opció en la prevenció i el tractament de la sarcopènia. Tenint en compte el fenomen de la resistència anabòlica prèviament comentada, l'administració d'aminoàcids essencials, i en particular els aminoàcids de cadena ramificada, han mostrat estimular la síntesi proteica mentre que els no essencials no semblen proporcionar el mateix benefici(101). S'ha observat que entre els aminoàcids essencials, la leucina és l'encarregada d'estimular la síntesi proteica muscular, independentment d'altres aminoàcids(102). Els estudis han mostrat com la leucina actua com un senyal estimulador de la síntesi proteica muscular al mateix nivell que la proteïna completa o la mescla d'aminoàcids, en activar diversos factors involucrats en la iniciació de la traducció del mRNA(103,104). El mecanisme d'acció mitjançant el qual la leucina incrementa la síntesi proteica muscular es produiria mitjançant l'estimulació de la via de senyalització mTOR(105). Els estudis amb humans, on s'ha avaluat l'administració de suplementos d'aminoàcids essencials o proteïnes d'alta qualitat nutricional, han mostrat resultats contradictoris pel que fa a la millora en la síntesi proteica i l'increment de la massa i la força muscular(53,106-109). D'altres estratègies nutricionals com la utilització de vitamina D(110), creatina(111), àcids grassos ω -3(112) o antioxidants(113) han estat estudiades, però presenten una evidència científica inferior a la utilització d'aminoàcids essencials.

Així doncs, la utilització de programes d'exercici de resistència semblaria clarament desitjable per a millorar la força muscular. D'altra banda, els efectes dels aminoàcids essencials, i especialment la leucina, sobre la millora de la massa muscular semblen prometedors(104,114), però els seus efectes sobre la força muscular i la funcionalitat són encara objecte de debat(115,116), pel que sembla justificat explorar noves vies de recerca que permetin combinar aquestes dues intervencions.

3. La desnutrició en persones ancianes

L'envelliment té un impacte conegut en la disminució de la ingesta d'aliments a causa de diferents factors: factors fisiològics com l'anorèxia de l'envelliment o la presbifàgia; factors físics com una mala dentició o la discapacitat física; factors psicològics com la depressió o la demència; i factors socials com un coneixement nutricional escàs o erroni, la pobresa, l'aïllament o la institucionalització(117). La disminució en la ingesta d'aliments té com a conseqüència immediata la pèrdua de pes corporal i pot portar a un estat de desnutrició en persones ancianes(118), com s'esquematitza en la figura 7. La desnutrició ha estat descrita com un desequilibri entre la ingesta i les necessitats de nutrients, que resulta en una alteració del metabolisme, un deteriorament de la funció i pèrdua de massa corporal(119).

Figura 7. Factors personals causants de desnutrició en persones ancianes.



Com s'ha mencionat en el primer apartat, les millores en l'alimentació de la població durant el període comprès entre mitjans dels segles XIX i XX constitueix un factor important en la disminució de les taxes de mortalitat en el món desenvolupat. Es dona la contradicció, però, que a partir de finals del segle XX es produeix cert grau de negligència en l'atenció sanitària comunitària i clínica pel que fa a l'atenció nutricional(120). Reflex d'això és el fet que s'han trobat nivells de desnutrició

significatius entre els pacients hospitalitzats. En l'estudi DESNUTRICAT realitzat al nostre país, es va poder observar com un 28,9% dels pacients es trobaven desnodrits al moment de l'ingrés hospitalari, amb un risc superior especialment per als més ancians(121). I es que la desnutrició és especialment prevalent entre les persones ancianes, principalment en aquelles hospitalitzades o institucionalitzades. A l'estat espanyol, la prevalença de desnutrició entre aquest grup de població va, depenent dels criteris diagnòstics, del 24,6% al 69,2% en l'àmbit hospitalari, del 20,8% al 33% en residències d'ancians i del 6,9% al 27,6% en l'àmbit comunitari(122). Les dades pel que fa a la prevalença de desnutrició en altres països mostren resultats similars(123). Aquesta disparitat en la prevalença és deguda a la manca d'un criteri acceptat internacionalment per al diagnòstic de la desnutrició. De totes maneres, la desnutrició sembla ser un problema persistent entre aquest grup de la població malgrat poder-se prevenir i tractar.

Diverses situacions poden mostrar-se fenotípicament com una situació de desnutrició, però malauradament, algunes d'aquestes no responen a una millora en les aportacions nutricionals. Així, el terme desnutrició hauria d'aplicar-se només a aquelles condicions que responen de manera positiva a un increment en l'aportació de nutrients. Per tant, la desnutrició implica un mecanisme que de manera destacada comporta un desequilibri en l'estat energètic-proteic, tenint altres factors, com l'augment de les necessitats nutricionals, els processos inflamatoris o la utilització de corticosteroides, un paper menor. En situacions com la caquèxia cancerosa, en la que es produeix una pèrdua de pes i els principals mecanismes implicats són factors com els processos inflamatoris en lloc del desequilibri energètic-proteic, no podem parlar de desnutrició atès que els individus no responen a un tractament nutricional exclusiu(124). En els estadis inicials de la desnutrició el catabolisme del sistema múscul-esquelètic és mínim, atès que les necessitats d'energia i proteïnes es compensen a través del glicogen hepàtic i els triglicèrids emmagatzemats al teixit adipós, a més de proteïnes làbils visceral. A mesura que aquest desequilibri es perllonga en el temps, les reserves corporals de glicogen i triglicèrids desapareixen i la supervivència de l'individu depèn del catabolisme de les proteïnes corporals. En cas de produir-se una pèrdua excessiva de proteïnes el resultat serà la mort de l'individu(68,69).

Múltiples factors poden contribuir a una disminució en la ingesta d'energia i proteïnes, i el consegüent desenvolupament de la desnutrició. Diversos estudis han observat com la ingesta d'energia i nutrients es troba disminuïda en persones ancianes en comparar-les amb individus joves. S'ha observat que la reducció en la ingesta calòrica entre els 20 i els 80 anys és del voltant de les 1300 kcal pels homes i de les 600 kcal per les dones(125), havent-hi una reducció del 25% entre els 40 i els 70 anys(126). Pel que fa a la ingesta de proteïnes, aquesta es redueix un 27% en els homes i un 12% en les dones, entre el rang dels 20-40 anys i aquells majors de 60 anys(127).

Una de les principals causes en aquesta reducció de la ingesta és el que s'ha vingut a anomenar anorèxia de l'envelliment, en la qual intervenen diversos factors. Un dels mecanismes relacionats és la diferència en el control de la ingesta d'aliments entre individus ancians i joves. Així, l'envelliment sembla associar-se a una alteració en la capacitat de regular la ingesta, podent-se atribuir a la pèrdua de la capacitat de l'organisme per a reduir la despesa energètica durant els períodes de balanç energètic negatiu(128). Aquest fet té importants conseqüències en episodis de malaltia o dejuni forçat per ingressos hospitalaris, amb multituds de proves diagnòstiques o cirurgia major. En l'aparició de l'anorèxia també hi tindria un paper una prompta aparició de la sacietat per alteracions en la motilitat gastrointestinal, tenint en compte que aquesta ve determinada per un procés de relaxació de les parets de l'estómac, en la que intervé l'hormona colecistoquinina. Els nivells d'aquesta hormona s'incrementen amb l'edat i disminueixen la velocitat del buidat gàstric, reduint la capacitat gàstrica i fent que els senyals d'eixamplament de l'estómac es puguin veure incrementats, ocorrent abans i augmentant la sensació de sacietat(129). D'altres problemes gastrointestinals com l'aparició de gastritis crònica, la utilització de fàrmacs causants d'hipoclorhídria o alteracions en la contracció de la vesícula biliar també poden provocar retards en el buidat gàstric(130,131). La disminució o pèrdua del sentit de l'olfacte i el gust també té una relació important en l'aparició d'anorèxia a través d'una disminució en la percepció del plaer que proporciona l'acte de menjar. Malgrat que no s'han observat reduccions en el nombre de papil·les gustatives, sí que hi podria haver-hi una reducció o alteracions de la funció dels receptors en les membranes cel·lulars involucrades en la sensació del gust o l'olfacte(132). A més, la utilització d'alguns fàrmacs (ex: antiinflamatoris, antidepressius) podria alterar la funció d'aquests dos sentits(133). Diversos pèptids i

mediadors involucrats en l'homeòstasi energètica com el pèptid YY, el pèptid GLP-1, la insulina, la leptina o la ghrelina, poden tenir un cert paper en l'aparició de l'anorèxia de l'envelliment, però la seva complexa integració en els circuits centrals i perifèrics necessiten un major estudi per a elucidar el paper que tenen sobre la gana i el control de la sacietat(134).

Els diversos canvis que es produeixen en la cavitat oral en la vellesa poden produir problemes de salut bucal, afectant greument la capacitat de les persones grans per a mastegar o deglutir els aliments i per tant limitant la ingesta d'energia i nutrients. Aquests canvis poden ser deguts a factors com l'edentulisme parcial o complet, pròtesis dentals amb fixacions incorrectes, gingivitis, o l'aparició de xerostomia per una disminució en la producció de saliva deguda a una inadequada ingesta hídrica(135).

La presbifàgia, canvis en els mecanismes de deglució associats a l'edat, es caracteritza per la fragilitat en la deglució de les persones ancianes. En la disfàgia sarcopènica, la pèrdua de massa muscular dels músculs implicats en la deglució comporta una disminució en la protecció de la via aèria, i per tant una reducció en la seguretat de la deglució i l'increment de les aspiracions(136), fet que pot conduir a complicacions nutricionals molt greus, com la mateixa desnutrició. La disfàgia és un problema prevalent en la població anciana, especialment en aquelles persones amb malalties neurològiques o neurodegeneratives, en produir disfàgia orofaríngia. Aquesta, es tracta d'una síndrome geriàtrica que afecta de manera molt prevalent a ancians institucionalitzats (56-78%) i hospitalitzats (44%), i en menor mesura als que viuen de forma independent a la comunitat (25%)(137). La prevalença de desnutrició entre els pacients amb disfàgia orofaríngia és molt elevada, essent del 33% en pacients ancians(137).

D'altres factors, com alteracions en la digestibilitat i l'absorció de nutrients, alteracions de l'autonomia funcional que impedeixin la compra i preparació dels aliments o que dificultin l'alimentació autònoma, les dificultats econòmiques, el deteriorament cognitiu, la depressió, l'aïllament social, així com la viudetat recent i el dol s'han associat també a un major risc de desnutrició(138-140).

Els processos de desnutrició poden veure's agreujats per processos aguts que requereixin una hospitalització. Diversos estudis han observat com els pacients hospitalitzats habitualment reben un nivell subòptim d'atenció nutricional, a causa de factors com la prescripció de dejunis en la preparació per a proves diagnòstiques, l'escassa palatabilitat de moltes de les dietes hospitalàries o la manca de consciència del problema que representa la desnutrició per part del personal sanitari, que en conjunt porta a una ingesta de nutrients insuficient(141,142).

Taula 1. Processos implicats en l'aparició de la desnutrició.

Causes
Anorèxia de l'envelliment Alteració en la regulació de la ingesta Sacietat precoç Retard del buidat gàstric Hipòsmia/anòsmia Hipogèusia/agèusia Mediadors endocrins (ex. pèptid YY, ghrelina)
Canvis en la cavitat oral Edentulisme parcial o complet Pròtesis dentals mal fixades Gingivitis Xerostomia per hiposalivació
Presbifàgia
Disfàgia orofaríngia
Alteracions en la digestibilitat i absorció de nutrients
Alteracions de l'autonomia funcional
Dificultats econòmiques
Deteriorament cognitiu
Depressió
Aïllament social
Viudetat recent i dol
Dejunis diagnòstics
Escassa palatabilitat de les dietes hospitalàries
Manca de consciència del personal sanitari respecte a la desnutrició

La desnutrició en persones ancianes té importants efectes adversos sobre un conjunt d'aspectes clínics, incrementant el risc de complicacions i mortalitat(143). Com ja ha estat comentat, la pèrdua de pes corporal constitueix un dels primers símptomes de desnutrició, sense haver-hi una causa aparent en molts casos(144). Tot i que les conseqüències de la desnutrició s'esdevenen en major o menor grau en l'àmbit comunitari i en ancians institucionalitzats, les seves implicacions es fan més evidents

en l'àmbit hospitalari, atès que la desnutrició afecta de manera significativa els períodes de convalescència que comporten una malaltia aguda o la cirurgia. La desnutrició s'associa amb un major risc de complicacions postoperatòries(145-147), especialment en el desenvolupament d'infeccions nosocomials probablement causades per una disminució de la funció immune(148,149); és un factor de risc en el desenvolupament d'úlceres per pressió(150); incrementa el temps d'ingrés a les unitats de cures intensives(151); contribueix a l'empitjorament dels processos patològics de base(152); i produeix una disminució de la funció muscular respiratòria(153,154), augmentant la necessitat de ventilació mecànica(151,155). Tot això fa que s'associï a un increment de la morbiditat tant en malaltia aguda com en malaltia crònica(156-159). A causa de l'increment de la morbiditat, els pacients desnodrits pateixen un increment en la durada dels tractaments i en l'ingrés hospitalari(160,161). D'aquesta manera, els dos darrers factors mencionats fan que la desnutrició s'hagi associat a un increment en la despesa sanitària(162,163). Existeix també una àmplia evidència pel que fa a la desnutrició i la seva associació amb un increment de la mortalitat en un gran nombre de malalties agudes i cròniques(164-167). Pel que fa als pacients ancians, la desnutrició es considera un factor de risc independent de mortalitat a l'alta hospitalària(168).

Una de les conseqüències de la desnutrició és la disminució de la massa i la força muscular. Malgrat que la patogènesi de la disfunció muscular en la desnutrició no és ben coneguda, els estudis mostren com la força de prensió de la mà es correlaciona amb la pèrdua de proteïnes corporals totals(169), sent aquest un bon marcador de complicacions postoperatòries immediates(170). La reducció de la força muscular deguda a la desnutrició s'associa a una pèrdua de la capacitat funcional en l'ancià hospitalitzat(171,172), incrementant el risc d'aparició de la síndrome de la fragilitat(173,174).

Taula 2. Efectes adversos de la desnutrició.

Conseqüències
Pèrdua de pes corporal
Increment del risc de complicacions postoperatòries Infeccions nosocomials
Risc d'úlceres per pressió
Increment temps d'ingrés en UCIs
Empitjorament dels processos patològics de base
Disminució de la massa i la força muscular
Disminució de la funció muscular respiratòria Augment de necessitat de ventilació mecànica
Increment de la morbiditat en malaltia aguda i crònica
Increment en la durada dels tractaments i l'ingrés hospitalari
Increment de la despesa sanitària
Increment de la mortalitat

La millora en la qualitat de l'atenció i el tractament nutricional constitueix actualment un important repte per als sistemes de salut dels països occidentals. Tot i que aquesta millora es troba establerta en una resolució del Comitè de Ministres del Consell d'Europa sobre l'alimentació i l'atenció nutricional en els hospitals(175), de la qual la majoria de països europeus en són signataris, la realitat és que 12 anys després persisteixen els dèficits en la detecció de la desnutrició i l'atenció nutricional. En aquesta resolució del Consell d'Europa es proposà com a primer punt que el cribratge nutricional de tots els pacients hauria de ser una part integral de la pràctica clínica, pel que els hospitals, els centre d'atenció primària i les residències d'ancians haurien de desenvolupar protocols de cribratge i estàndards per a la realització del maneig nutricional. La detecció de la desnutrició mitjançant el cribratge hauria de portar a una prompta intervenció que ajudés a corregir els dèficits nutricionals. Tot i que a Catalunya han hagut iniciatives que han portat a la realització d'estudis per a conèixer la prevalença de desnutrició(121,122), la implementació de sistemes de cribratge nutricional és escassa, probablement per una manca d'obligatorietat.

El tractament de la desnutrició té un objectiu molt definit, i aquest no és un altre que el d'incrementar la ingesta d'energia i nutrients, especialment de proteïnes. Els dietistes-nutricionistes com a professionals de referència en el tractament

nutricional, tradicionalment han utilitzat diferents estratègies dietètiques per a millorar la ingesta d'aliments de les persones afectades. Aquestes estratègies han inclòs la utilització d'àpats addicionals(176), la potenciació dels sabors dels àpats(177), la utilització de col·lacions entre àpats(178), o l'enriquiment dels àpats en energia i proteïnes(179). De totes maneres, es desconeix en gran mesura l'eficàcia real d'aquestes estratègies atesa una manca important d'evidència científica.

D'altra banda, la utilització de les diverses estratègies dietètiques sembla estar en declivi donat l'ús cada cop més freqüent de la suplementació nutricional oral, que ha evidenciat un èxit relatiu en el tractament de la desnutrició en persones ancianes(180). Malauradament, moltes de les afeccions que poden causar desnutrició en persones ancianes no es consideren un criteri per si mateixes per a la cobertura de la suplementació nutricional oral per part d'alguns sistemes nacionals de salut, com és el nostre cas(181). D'altra banda, la recessió econòmica que molts països occidentals estan experimentant pot implicar noves retallades en aquesta àrea. A més, l'elevat cost dels suplementos nutricionals pot ser una càrrega addicional que algunes famílies poden no ser capaces d'assumir. Així doncs, és desitjable tractar de millorar el grau d'evidència científica de les estratègies dietètiques clàssiques que permetin aconseguir un tractament de la desnutrició eficaç i econòmicament assequible en persones ancianes.

4. Relació entre la sarcopènia i la desnutrició, i l'aparició de la fragilitat física en les persones ancianes

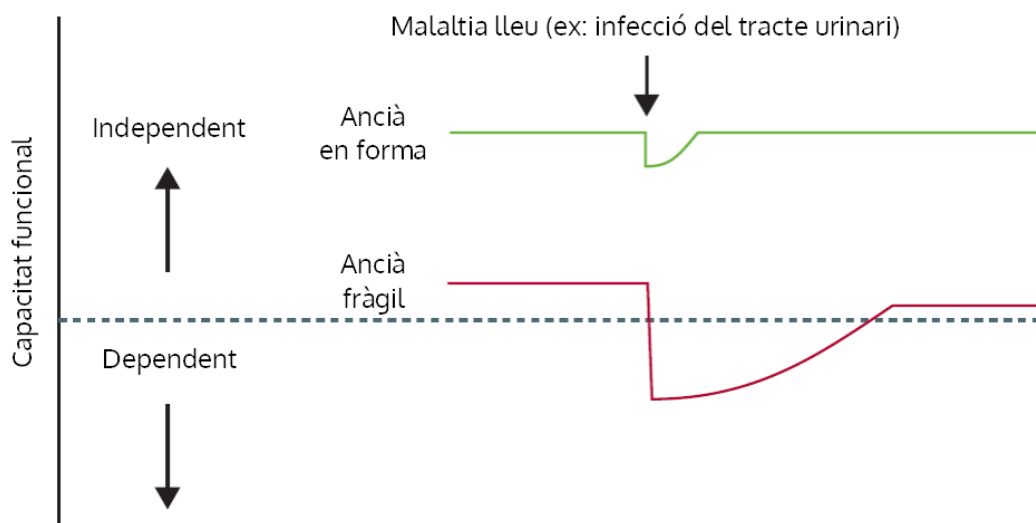
Com s'ha anat mostrant a l'inici de la introducció, l'envelliment pot associar-se a un declivi funcional i pèrdua d'autonomia. Els professionals de la salut tradicionalment han utilitzat els termes 'fragilitat' o 'ancià fràgil' per a caracteritzar aquelles persones ancianes més dèbils, vulnerables o amb cert grau de discapacitat. No és fins a l'any 1979 que el concepte de fragilitat de l'ancià apareix definit per primera vegada, relacionant-se amb la probabilitat de morir d'una persona en relació a un individu estàndard del mateix grup d'edat(182). Avui dia, però, es considera que 'fràgil' no és sinònim de probabilitat de mort, comorbiditat o discapacitat. Ha estat en els darrers anys que s'ha pogut considerar la fragilitat com a una síndrome clínica amb criteris per a la seva diagnosi.

De les diverses definicions de fragilitat que s'han desenvolupat, dues aproximacions són les més àmpliament utilitzades. La primera és l'anomenat model del dèficit acumulatiu, proposat per Rockwood(183), el qual defineix la fragilitat com una acumulació de diverses discapacitats individuals (definides com a dèficits). D'acord amb això, es proposa un Índex de Fragilitat en el que es calcula la presència o absència de cada variable com a proporció d'un total de 92 dèficits. La idea que mostra aquest model consisteix en el fet que l'acumulació de dèficits incrementa la vulnerabilitat homeostàtica de l'individu i incrementa el risc de mort. La segona aproximació, proposada per Fried(184), s'anomena model fenotípic i estableix mesures diagnòstiques objectives. Aquest model inclou com a mesures la pèrdua de pes no intencionada, l'esgotament, la pèrdua de força muscular, la reducció de la velocitat de la marxa i la disminució en l'activitat física. Ambdós models s'utilitzen per a definir els estats de prefragilitat i fragilitat. A partir d'aquests dos models, podem entendre la fragilitat com una situació en què l'individu es troba en un estat de vulnerabilitat que incrementa el risc d'efectes adversos per a la salut, o la mort, quan és exposat a factors estressors(185). Així doncs, la fragilitat pot ser física o psicològica o una combinació d'ambdós components, essent una situació dinàmica que pot millorar o empitjorar amb el temps.

Malgrat que en l'envelliment es produeix una disminució gradual de les reserves fisiològiques, en la fragilitat aquesta disminució es troba accelerada i els mecanismes

homeostàtics comencen a errar. En la fisiopatologia de la fragilitat, s'observa com la disminució de la capacitat de resposta homeostàtica es fa evident quan un esdeveniment estressor lleu provoca canvis desproporcionats en l'estat de salut de la persona fràgil. Així, tal com mostra la figura 8, en un individu ancià no fràgil un estressor lleu produeix un petit deteriorament en la funcionalitat de la persona, retornant a la normalitat un cop resolt l'episodi. En l'individu fràgil, aquest mateix estressor produirà un greu deteriorament del subjecte, essent especialment evident en la funcionalitat, no retornant a la normalitat un cop l'episodi ha quedat resolt. La repetició d'episodis d'aquest tipus al llarg del temps pot portar a un ancià prefràgil cap a la fragilitat, o a aquell fràgil cap a una situació irreversible de deteriorament funcional i dependència. En el procés cap a la fragilitat, les reserves fisiològiques disminueixen, mentre que els recursos fisiològics que es necessiten per a reparar i mantenir el funcionament de l'organisme envellit s'incrementen, disminuint les reserves restants disponibles. Per tant, caldria conèixer si existeix un llindar crític de declivi acumulat associat a l'edat a partir del qual es fa evident la fragilitat en els diferents sistemes fisiològics. I es que el sistema nerviós, el sistema endocrí, el sistema immunitari i el sistema múscul-esquelètic es troben intrínsecament interrelacionats, essent els sistemes que més s'han associat i més han estat estudiats en el desenvolupament de la fragilitat(186).

Figura 8. Vulnerabilitat als canvis sobtats de salut durant una malaltia lleu en persones ancianes, deguda a la disminució de la capacitat de resposta homeostàtica. *Adaptat de Clegg A(186)*



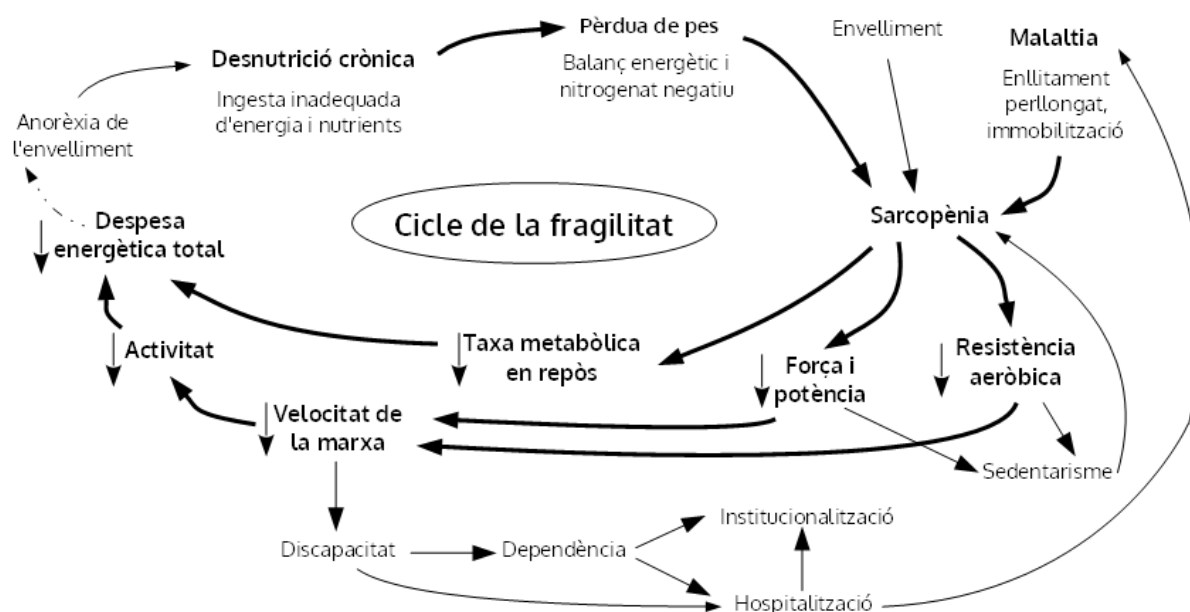
Les diferents definicions de fragilitat han fet que es creés la necessitat d'un marc conceptual que fos aclaridor. Malgrat intents previs per a arribar a un consens, no va ser fins a l'any 2012 que es va arribar a una definició operacional de fragilitat en una conferència de consens. La principal conclusió a què es va arribar va ser la distinció entre el concepte més ampli de fragilitat, ja comentada, i una síndrome mèdica més específica enquadrada en aquest context més ampli: la fragilitat física. Així doncs, la fragilitat física s'ha definit com a: "una síndrome mèdica amb múltiples causes i factors contribuents, caracteritzada per una disminució en la força, la resistència, i una reducció de la funció fisiològica que incrementa la vulnerabilitat de l'individu per a desenvolupar un augment de la dependència i/o la mort"(187).

Pel que fa a la prevalença de la fragilitat, una revisió sistemàtica recent ha observat una prevalença mitjana del 9,9% de fragilitat física a escala mundial, estant notablement incrementada en persones majors de 80 anys(188). A Catalunya, dos estudis han estimat la prevalença de fragilitat. En el primer dels treballs es va observar que la pre-fragilitat era del 47% i la fragilitat del 9,6%(189). L'altre estudi va trobar un 17,3% de fragilitat física, essent més del doble per les dones que pels homes(190).

En el desenvolupament de la fragilitat interaccionen diversos processos, que tenen com a resultat una espiral o cicle de la fragilitat que s'autoperpetua. Així, l'augment de la fragilitat dona lloc a un increment del risc de més declivi funcional, que porta cap a la discapacitat i a la vegada a una major fragilitat. L'inici de la fragilitat pot venir causat per l'acumulació de diversos factors, entre aquests l'anorèxia de l'envelliment, que pot portar a un estat de desnutrició crònica per la disminució en la ingesta d'energia i proteïnes(173,191). La consegüent pèrdua de pes conjuntament amb la manca d'activitat física, els processos patològics que portin a un allitament perllongat i el mateix envelliment poden conduir a la sarcopènia(192). La pèrdua de força muscular i de resistència física aeròbica que implica la sarcopènia, incrementa la percepció de l'esforç a l'exercici(193). A mesura que l'activitat física disminueix amb l'edat i les tasques són percebudes com a més difícils, s'incrementa la possibilitat d'evitació de l'esforç físic, i conforme més ocasions d'esforç físic s'eviten, s'incrementarà la pèrdua de massa i força muscular, disminuint més encara l'activitat física(27). Tots aquests canvis fisiològics que contribueixen a la disminució de l'activitat física es tradueixen a la vegada en una disminució significativa de la

despesa energètica total, fet que pot portar a una disminució de la ingesta d'energia i nutrients per disminució de l'apetència(194). Així, el cicle de la fragilitat que es mostra a la figura 9, queda completat i automantingut.

Figura 9. El cicle de la fragilitat. *Adaptat de Fried L(184)*

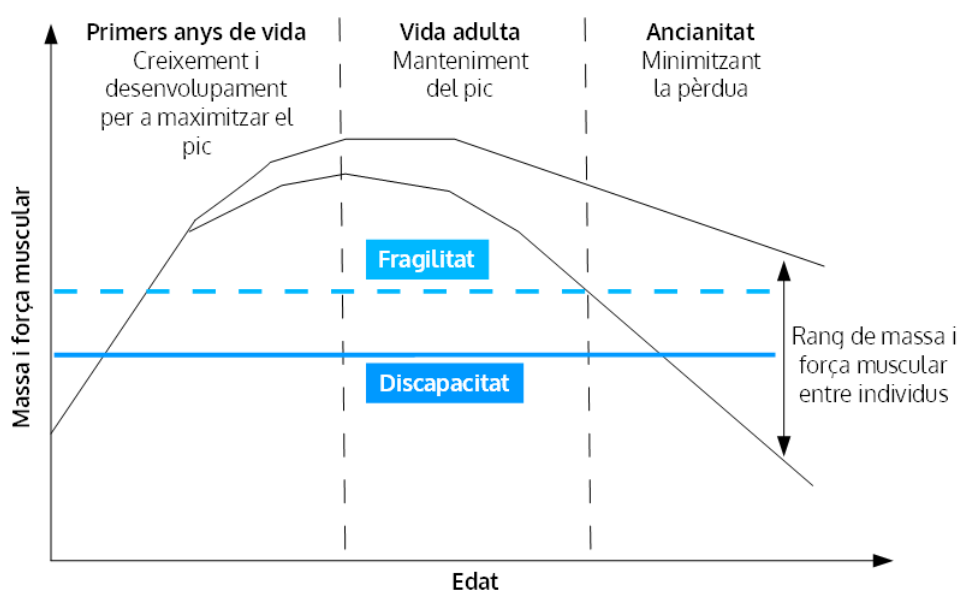


El símptoma principal i més comú que experimenten les persones amb fragilitat, a causa del deteriorament funcional, és l'increment de la discapacitat, que a la vegada pot ser causa i conseqüència del mateix deteriorament funcional de la persona. Aquest darrer és un terme que reflecteix la pèrdua de la capacitat d'un individu per a tenir cura d'un mateix. Així doncs, la principal conseqüència del deteriorament funcional que comporta la fragilitat és el deteriorament en la capacitat per a portar a terme les activitats de la vida diària(195-198). D'altres conseqüències observades són una disminució en la qualitat de vida(199-201), ús de polimediació(195), increment en les caigudes i fractures(195,197), major utilització dels serveis d'emergència(202), augment del risc d'hospitalització(203), estades hospitalàries més perllongades(195,204), necessitat d'institucionalització permanent(205), costos sanitaris més elevats(206), i augment de la mortalitat evitable(197,198,204,207).

Previ al tractament de la fragilitat es fa necessària la seva identificació. Diversos tests de cribratge simples i ràpids de realitzar han estat desenvolupats i validats, entre aquests el FRAIL(208), el *Cardiovascular Health Study Frailty Screening Scale*(184) i el *Clinical Frailty Scale*(209). Així, es recomana que totes les persones majors de 70 anys, a més de qualsevol persona amb una pèrdua de pes superior al 5% durant l'any anterior per malaltia crònica hauria de ser cribrada per la detecció de fragilitat(187). De totes maneres, malgrat que en l'àmbit internacional s'ha realitzat alguna iniciativa d'implementació que posteriorment ha permès la realització de programes d'intervenció preventiva(210), en general el cribratge de la fragilitat és molt baix, necessitant-se una major implementació dels mateixos en la pràctica clínica(211).

Pel que s'ha mostrat fins ara, semblen existir dues causes principals en l'aparició de fragilitat física en persones ancianes. D'una banda, la pèrdua de pes i el risc de desnutrició sembla que estarien associades a l'aparició de fragilitat i a una major incidència de discapacitat en les activitats bàsiques de la vida diària(174,212-215). D'altra banda, tal com mostra la figura 10, la pèrdua de força muscular i funcionalitat també es relacionaria amb l'aparició de fragilitat i amb un increment en el risc de discapacitat per les activitats de la vida diària(216-219).

Figura 10. Un model del cicle de vida de la sarcopènia i la seva influència en l'aparició de la fragilitat i la dependència. *Adaptat de Sayer A(220)*



Donat que és possible diferenciar la fragilitat, que semblaria ser reversible, de l'envelliment, que no ho és, la prevenció dels factors que poden portar a la fragilitat haurien de ser objectius prioritaris. Així doncs, l'èmfasi respecte al cribratge i l'aplicació de possibles tractaments hauria de posar-se en aquells individus prefràgils o fràgils no-discapacitats i no en aquells dependents(221), donat que les intervencions haurien de tractar de prevenir la dependència.

La fragilitat física presenta unes causes específiques per a les quals podrien desenvolupar-se intervencions que permetessin la seva prevenció o el seu tractament. La majoria d'estudis realitzats fins ara amb intervencions per a la fragilitat s'han centrat en la utilització de programes d'exercici físic orientats a millorar la força, la resistència i l'equilibri. Els resultats suggereixen, encara que amb cautela, que l'exercici té efectes positius sobre la força muscular, la mobilitat i la capacitat funcional(222,223), però es desconeix si els seus efectes es mantenen en intervencions a llarg termini. Així, l'exercici físic sembla erigir-se com una part indispensable en la prevenció i tractament de la fragilitat física. D'altra banda, les intervencions de caràcter nutricional podrien ser capaces d'abordar el deteriorament de l'estat nutricional i la pèrdua de pes que ocorren en la fragilitat. No obstant això, les diferents intervencions nutricionals estudiades han mostrat resultats contradictoris pel que fa a la millora de l'estat nutricional, la força i la funcionalitat(224,225).

JUSTIFICACIÓ I OBJECTIUS

Com s'ha desenvolupat en la introducció, existeix una interacció entre una sèrie de processos que poden convergir en l'aparició de la fragilitat física. Entre aquests processos trobem, d'una banda, la desnutrició per ingesta inadequada d'energia i nutrients, i de l'altra la pèrdua de força muscular i funcionalitat. Aquesta pèrdua de funcionalitat pot conduir a l'individu fràgil cap a una situació de discapacitat, dependència i augment del risc d'hospitalitzacions i institucionalització. Donat que en el desenvolupament de la fragilitat física hi intervenen diversos factors, es fa difícil desenvolupar una intervenció única que sigui útil en la seva prevenció i tractament. Així doncs, caldrà recórrer a estratègies que incideixin des de diferents àmbits en aquests factors involucrats en l'aparició de la fragilitat física.

En la prevenció i el tractament de la desnutrició, els dietistes-nutricionistes i d'altres professionals de la salut han utilitzat tradicionalment un nombre variat d'estratègies dietètiques per a la millora de la ingesta d'energia i nutrients en persones ancianes. Entre aquestes estratègies s'hi ha inclòs l'ús d'àpats addicionals, la potenciació dels sabors dels aliments, la utilització de col·lacions entre àpats, o l'augment de la densitat energètica i nutricional dels àpats mitjançant l'enriquiment de la dieta amb aliments convencionals. La molt escassa evidència científica d'aquestes intervencions qüestiona la seva eficàcia real en la prevenció i el tractament de la desnutrició.

Pel que fa a la sarcopènia, actualment no existeix cap tractament efectiu d'aquesta síndrome més enllà de l'exercici de resistència. En relació a les estratègies nutricionals, existeixen alguns treballs amb substàncies antioxidants, creatina, vitamina D o àcids grassos ω -3, però l'evidència científica respecte a la seva eficàcia és escassa. Donada la situació de resistència anabòlica que presenten les persones ancianes, ha rebut més atenció la utilització d'aportacions extraordinàries de proteïnes i d'aminoàcids essencials, amb resultats contradictoris.

Per tot el mencionat fins ara, el fet de prevenir o corregir estats de desnutrició, així com millorar la força muscular i la funcionalitat, podria contribuir potencialment a prevenir la fragilitat o tractar aquelles persones ancianes amb cert grau de fragilitat. Donat l'important component de caràcter nutricional que presenten aquestes dues situacions, és d'esperar que les intervencions en l'àrea de l'alimentació i la nutrició puguin tenir un impacte important en la prevenció o tractament d'aquests factors que predisposen per a la fragilitat física.

Partint d'aquestes premisses, els objectius plantejats en aquesta tesi doctoral són els següents:

1. Determinar els efectes de l'augment de la densitat energètica i nutricional de la dieta a través de l'enriquiment amb aliments convencionals, sobre la ingesta energètica i proteica en persones ancianes, a partir de la revisió sistemàtica de la literatura publicada fins a l'actualitat. Valorar els efectes de la mateixa intervenció sobre l'estat nutricional, el pes corporal, la funcionalitat i els episodis d'infecció.
2. Estudiar un grup de pacients ancians en risc de desnutrició de l'Hospital Clínic Universitari de Barcelona tractats mitjançant l'enriquiment de la dieta. Avaluar si el seguiment d'una pauta de tractament habitual amb petites racions estandarditzades d'aliments amb elevada densitat energètica i proteica, millora la ingesta d'energia i proteïnes en aquest grup de pacients donats d'alta al seu domicili.
3. Avaluar si una intervenció multifactorial amb leucina lliure combinada amb exercici de resistència progressiva produeix guanys sobre la força muscular i millores en l'estat funcional de persones ancianes amb un grau baix de dependència.

OBJECTIU 1

Efectes de l'augment de la densitat energètica i nutricional de la dieta a través de l'enriquiment amb aliments convencionals, revisió sistemàtica de la literatura.

1. Justificació de l'objectiu

La utilització de l'enriquiment de la dieta com a prevenció o tractament de la desnutrició ha estat una estratègia habitual en la pràctica de la dietètica clínica en diferents àmbits, essent recomanada en guies clíniques(226). Però en les darreres dècades el seu ús s'ha vist disminuït en gran part per l'aparició i eficàcia dels suplementos nutricionals orals comercials(180), a més de l'escassa evidència científica pel que fa a la seva eficàcia en la prevenció i el tractament de la desnutrició.

Desafortunadament, moltes de les situacions que poden ser causa de desnutrició en persones ancianes no es consideren un criteri per si mateixes per a rebre suplementació nutricional oral finançada pel sistema nacional de salut. És més, la recessió econòmica que s'ha experimentat en els darrers anys ha implicat retallades considerables en aquesta àrea. L'important cost econòmic d'aquest tipus de suplementació nutricional fa que moltes persones o famílies no siguin capaces d'assumir-ho en l'àmbit domiciliari, pel que la utilització d'estratègies dietètiques com l'enriquiment de la dieta prenen més sentit que mai.

En aquest context, dins de l'objectiu 1 es va plantejar determinar els efectes d'aquest tipus d'intervenció sobre la ingesta energètica i proteica de persones ancianes, a partir de la revisió sistemàtica de la literatura publicada fins a l'actualitat. D'altra banda, també es van valorar els efectes de la mateixa intervenció sobre l'estat nutricional, el pes corporal, la funcionalitat i els episodis d'infecció. Tot i que algun treball de revisió previ ha tractat aquest tipus d'intervenció(227,228), les revisions realitzades fins ara han estat parcials, abastant d'altres tipus d'intervencions i centrant-se especialment en els efectes de la suplementació nutricional oral. Així, fins al moment de la realització de la revisió, no existia cap revisió sistemàtica publicada específicament en aquesta àrea.

2. Material i mètodes

Es va realitzar una revisió sistemàtica planificada, duta a terme i redactada seguint les guies publicades pel grup PRISMA(229). Els estudis que van considerar-se per a la revisió incloïen dissenys de tipus experimental, quasi-experimental o

observacionals de sèries en el temps, restringint-se a aquells publicats en anglès, català o espanyol. Les sèries de casos i els estudis de casos van ser exclosos. No hi va haver restriccions en la grandària de la mostra dels estudis, el temps de seguiment, els comparadors, i la data o l'estat de la publicació. Es van considerar aquells estudis amb participants descrits com a persones ancianes (majors de 65 anys) de qualsevol estat nutricional (des de malnodrits a ben nodrits); i estudis duts a terme en l'àmbit hospitalari, en centres de llarga estada o en la comunitat.

L'enriquiment de la dieta consisteix habitualment a incrementar la densitat energètica i de nutrients dels aliments, entesa com a energia metabolitzable o nutrient per gram d'aliment. Això es pot aconseguir mitjançant la utilització d'aliments convencionals, afegint ingredients extraordinaris a les receptes, tal com sèmola, oli, nous triturades, llet en pols o clares d'ous. A més, també poden utilitzar-se mòduls no saboritzats amb un elevat contingut d'energia (ex: maltodextrina) i proteïnes (ex: caseïna) en forma de pols. Així, les intervencions adequades van ser les d'aquells estudis on es va enriquir la dieta amb aliments convencionals i/o mòduls en pols, destinades a incrementar la densitat energètica i proteica dels àpats, i per tant, la ingesta d'energia i proteïnes de la dieta diària sense incrementar significativament el seu volum final. Es van excloure aquelles intervencions que avaluaren l'enriquiment de plats a la carta, els suplementos nutricionals orals comercials, els suplementos de vitamines i minerals o els suplementos de preparació casolana. La variable principal de valoració que es va buscar en els estudis va ser la inclusió, com a mínim, dels canvis en la ingesta d'energia. Altres variables incloses van ser els canvis en la ingesta de nutrients que incloguessin com a mínim la ingesta de proteïnes, l'estat nutricional, el pes corporal, l'estat funcional i els episodis d'infecció. Donat que no existeix un consens respecte a com valorar l'estat nutricional i els estudis habitualment utilitzen una combinació de mesures, no es va restringir la mesura de l'estat nutricional a un mètode específic, havent d'incloure els estudis com a mínim una mesura de valoració més enllà del pes corporal (ex: *Mini Nutritional Assessment*, percentatge de pèrdua de pes, etc.).

Els estudis van ser identificats realitzant cerques en bases de dades electròniques, així com amb cerques manuals en la bibliografia de les publicacions obtingudes mitjançant la cerca electrònica. L'estratègia de cerca es va aplicar a les bases de dades MEDLINE via PubMed, Web of Science, CINAHL via EBSCO, Scopus i Google

Scholar, així com cercant amb l'opció de citacions relacionades d'aquestes bases de dades. Les cerques es van dur a terme des de la creació de l'estudi fins al 31 de gener del 2014 en una última actualització. En la cerca a les diferents bases de dades, on va ser possible es van utilitzar els següents termes: *diet enrichment; food, fortified; diet therapy; diet records; menu planning; eating; nutritional requirements; energy intake; dietary proteins; nutritional status; body weight changes; malnutrition; protein-energy malnutrition; undernutrition; undernourished; activities of daily living; functional status; functionality; aged; elder nutritional physiological phenomena.*

La valoració respecte a l'elegibilitat dels estudis es va realitzar de manera independent i estandarditzada per un dels revisors, i un segon revisor va verificar les decisions. Només es van considerar elegibles per a la revisió aquells estudis disponibles com a article original, els resums de comunicacions a congressos van ser exclosos. Els registres recuperats per la cerca van ser cribrats pel títol i el resum en una primera revisió, i la idoneïtat per a la seva inclusió va ser avaluada en un segon procés de revisió. Es van classificar els estudis d'acord amb l'entorn en què es va realitzar la intervenció, definit com a: hospitalari, entès com una intervenció administrada només en un entorn hospitalari d'ingrés agut; centre de llarga estada, entès com una intervenció administrada en entorns com residències d'ancians; i comunitari, entès com una intervenció administrada en un entorn com el de persones que viuen al seu domicili.

Per a la captura dels resultats dels estudis es va dissenyar una taula d'extracció de dades, basada en el manual *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*(230). Es va recollir la següent informació de cadascun dels estudis: disseny de l'estudi, entorn de l'estudi, grandària de la mostra, edat de la mostra estudiada, criteris d'inclusió i exclusió, tipus i durada de la intervenció, intervenció en el grup comparador, i resultats avaluats. Un dels revisors va extraure les dades dels estudis i el segon revisor va verificar les dades extretes. Els desacords es van resoldre mitjançant discussió entre els dos revisors.

El risc de biaix es va valorar mitjançant el qüestionari *Academy of Nutrition and Dietetics' Quality Criteria Checklists for Primary Research*(231), una eina que permet determinar la rellevància, la validesa i el risc de biaix dels articles de recerca. El

qüestionari inclou quatre preguntes respecte a la rellevància, que tenen en compte el grau d'aplicabilitat a la pràctica i deu preguntes de validesa, que tenen en compte la solidesa científica, per tal de categoritzar el risc de biaix. Els articles queden designats amb una categoria de positiu (baix risc de biaix), neutre (risc moderat) o negatiu (risc elevat). Un dels revisors va realitzar la valoració i aquesta va ser comprovada per l'altre revisor. Les discrepàncies es van discutir i van ésser resoltes entre els dos revisors.

3. Resum dels resultats

Es van identificar un total de nou estudis per a la seva revisió i anàlisi. Els nou treballs presentaven diferents dissenys i una gran variabilitat pel que fa a la durada de la intervenció i de les variables mesurades. La qualitat dels estudis revisats va ser heterogènia, tres dels treballs van ser qualificats de positius, un com a neutre i cinc com a negatius. Els nou estudis revisats (n=331) presentaven dades respecte a la ingesta energètica diària total. Set dels nou estudis van mostrar canvis significatius en la ingesta energètica diària total en comparar una dieta enriquida amb la dieta estàndard. Vuit estudis (n=295) informaren respecte a la ingesta proteica diària total. Tres dels vuit estudis van mostrar canvis significatius en la ingesta proteica diària total en comparar una dieta enriquida amb una dieta estàndard. Els cinc estudis restants no van observar diferències significatives entre les intervencions, però cal tenir en compte que la intervenció en tres d'aquests estudis només va incloure enriquiment energètic, però no proteic. Cap dels dos estudis (n=83) on es va valorar l'estat nutricional va observar diferències significatives entre els grups d'intervenció. Quatre estudis (n=154) mostraven dades respecte al pes corporal. Només un estudi va observar un increment significatiu del pes corporal durant el període d'enriquiment de la dieta. Cap dels tres estudis (n=123) que van mesurar l'estat funcional varen observar millores significatives. Només un estudi (n=35) va informar amb dades respecte als episodis d'infecció, sense diferències significatives entre grups.

Effects of dietary enrichment with conventional foods on energy and protein intake in older adults: a systematic review

Joan Trabal and Andreu Farran-Codina

Context: Decreased food intake is a common problem among older adults; it is a known cause of weight loss and may lead to malnutrition. **Objective:** The objective of this systematic review was to determine the effects of dietary enrichment with conventional foods on energy and protein intake in older adults. **Data Sources:** Studies were identified through systematic searches of the following electronic databases: MEDLINE, via PubMed; CINAHL, via EBSCO; Web of Science; Scopus; and Google Scholar. **Study Selection:** Studies in older adults were included without restrictions for sample size, length of follow-up, comparators, or date or status of publication. Eligible studies were dietary-enrichment interventions with conventional foods and powdered modules that aimed to increase the energy and protein density of meals without significantly increasing the final volume of the meals. **Data Extraction:** Outcomes assessed included changes in energy intake, protein intake, nutritional status, body weight, functional status, and episodes of infection. **Data Synthesis:** Nine studies were included. The results suggest that dietary enrichment can improve energy intake in older adults. While dietary enrichment seems to increase protein intake, there is not enough evidence of sufficient quality to confirm this observation or to determine whether dietary enrichment improves other outcomes assessed in this population. **Conclusions:** Additional large clinical trials with long-term interventions are needed to establish the effects of dietary enrichment in older people at risk of malnutrition.

INTRODUCTION

Biological aging can be defined as a process that leads to deteriorative changes during postmaturational life that decrease the capacity of an organism to regulate itself. This decreased regulatory capacity in the face of external stressors will result in an increased risk of morbidity, functional decline, disability, and ultimately death.¹ As of 2011, older adults (over 65 years of age) represented 17.5% and 12.8% of the total European and US populations, respectively. This age group will likely account for 29.5% of the European population and

23.5% of the US population by 2060. In the last century, the life expectancy for those 65 years and older, and especially those 80 years and older, has increased considerably. The percentage of those aged 80 years or above in Europe and the United States is projected to almost triple between 2011 and 2060.^{2,3} This dramatic growth in this age group will place increased demands on healthcare systems, primarily because average healthcare costs rise with age.

Aging may result in decreased food intake, owing to several different factors: physiological factors, such as the anorexia of aging or dysphagia; physical factors,

Affiliation: J. Trabal is with the Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain. A. Farran-Codina is with the Department of Nutrition and Food Science, Faculty of Pharmacy, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain.

Correspondence: J. Trabal, Unitat de Nutrició i Dietètica Clínica, Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Villarroel, 170, 08036 – Barcelona, Catalonia, Spain. E-mail: jtrabal@clinic.cat. Phone: +34-932-275-400 (ext. 3424).

Key words: aging, diet therapy, malnutrition, nutritional status.

© The Author(s) 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the International Life Sciences Institute. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

such as poor dentition or physical disability; social factors, such as poor nutritional knowledge, poverty, or isolation; and psychological factors, such as depression or dementia.⁴ Decreased food intake is a cause of weight loss and may lead to malnutrition in older people,⁵ but its causes are complex and multifactorial. Depending on the diagnostic criteria (primarily anthropometric and biochemical parameters or the Mini Nutritional Assessment tool), the prevalence of malnutrition among older people in Spain ranges from 24.6% to 69.2% in the hospital setting, from 20.8% to 33% in nursing homes, and from 6.9% to 27.6% in the community setting.⁶ Data from other countries (based on the Mini Nutritional Assessment) show comparable results.⁷

Malnutrition has been associated with a higher use of home health services, higher hospital admissions, and higher mortality after hospitalization.^{8–11} In older adults, it has been found to have adverse effects on different clinical outcomes, from compromised immune function and impaired wound healing to loss of functional status that may lead to frailty.^{12,13} The main manifestation of frailty is an impaired functional status as a consequence of the loss of skeletal muscle mass and strength, which results in a diminished ability to care for oneself and an increased risk for institutionalization, morbidity, and mortality.^{14,15}

Dietitians and other healthcare professionals have traditionally used a number of dietary strategies to improve the energy and nutrient intake of older adults. These strategies include the use of additional meals,¹⁶ enhancing the flavor of meals,¹⁷ or the use of snacks between meals,¹⁸ but many of these approaches lack sufficient research to support their efficacy. Among these dietary strategies, dietary enrichment, also known as food or meal fortification, has been classically used in dietetic practice in different settings and advocated in clinical guidelines.¹⁹ Diet enrichment usually consist of increasing the energy and nutrient density – understood as energy (i.e., kcal) or nutrient per gram of food weight – of foods and beverages. This can be achieved through the use of regular foodstuffs, for example, by adding extra ingredients such as semolina, oils, pureed nuts, powdered milk, or egg whites to menu recipes. Another approach sometimes used is to add powdered modules, i.e., unflavored powder of high protein (e.g., casein) or carbohydrate (e.g., maltodextrin) content, to the diet.

The use of dietary enrichment seems to have declined since the arrival and relative success of oral nutritional supplementation.²⁰ However, many conditions that may cause malnutrition in older adults do not meet the criteria of some healthcare systems for oral nutritional supplementation to be a covered expense. Moreover, the economic recession in many Western countries may result in further cuts to these types of

healthcare coverage, which means that a greater portion of the cost must be borne by the individual. For some families, the cost of these supplements may be an unaffordable burden.

The question remains whether dietary enrichment might improve energy and protein intake in older adults. Some reviews have addressed this issue in part and have examined other dietary interventions, but they have focused mainly on the effects of oral nutritional supplements on nutrient intake.^{21,22} As far as is known, however, no systematic review specifically focused on dietary enrichment with conventional foods has been published. To determine whether dietary enrichment with conventional foods and/or powdered modules improves energy and nutrient intake, the present review was conducted; randomized and nonrandomized studies that assessed the effect of this type of intervention for improving energy and protein intake compared with a standard diet in older adults were evaluated.

METHODS

The systematic review was planned, conducted, and reported following the PRISMA guidelines (see [Appendix S1](#) in the Supporting Information for this article online).²³ The PICOS criteria used to define the research question and the eligibility criteria are outlined in [Table 1](#).

Eligibility criteria

Studies deemed eligible for review included experimental, quasi-experimental, or observational time series designs and were restricted to those published in English, Catalan, or Spanish. Case series and case studies were excluded. There were no restrictions on the sample size, length of follow-up, comparators, or date and publication status of the studies. Participants described as older adults (over 65 years of age) of any nutritional status (from malnourished to well-nourished) were considered. Studies conducted in the hospital setting, in

Table 1 PICOS criteria for inclusion and exclusion of studies

Parameter	Description
Population	Older adults over 65 y of age
Intervention	Dietary enrichment with conventional foods and/or powdered modules
Comparator	Standard diet
Outcomes	Changes in energy intake, protein intake, nutritional status, body weight, functional status, and episodes of infection
Study designs	Experimental, quasi-experimental, or observational time series

long-term care facilities (e.g., nursing homes), or a community setting were included. Suitable interventions were those that aimed, using dietary enrichment with conventional foods and/or powdered modules, to increase the energy and protein density of meals and, therefore, the energy and protein of the daily diet without significantly increasing its final volume. Interventions that assessed enriched dishes a la carte or used oral nutritional supplements (i.e., commercial sip feeds), vitamin and mineral supplements, or homemade supplements were excluded. The main outcome measure sought was the report of changes in energy intake. Other outcomes were nutrient intake that included protein intake, nutritional status, changes in body weight, functional status, and episodes of infection. Because there is no clear agreement on how to measure nutritional status, and since studies often employ a combination of measures, the measurement of this outcome was not restricted to a specific method. Studies had to report on at least one measure of assessment aside from body weight (e.g., Mini Nutritional Assessment, percentage of weight loss, etc.) as an outcome. Those studies that only evaluated micronutrient enrichment were excluded.

Information sources

Potential studies were identified by searching electronic databases and by hand searching the reference lists of the publications obtained through the electronic search. The search strategy was applied to MEDLINE via PubMed, CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature) via EBSCO, Web of Science, Scopus, and Google Scholar; in addition, the option to search the related citations of studies identified through these databases was used. Searches were conducted from study inception up until a last update on January 31, 2014.

Search strategy

The following search terms were used, where possible, to search all databases: diet enrichment; food; fortified; diet therapy; diet records; menu planning; eating; nutritional requirements; energy intake; dietary proteins; nutritional status; body weight changes; malnutrition; protein-energy malnutrition; undernutrition; undernourished; activities of daily living; functional status; functionality; aged; and elder nutritional physiological phenomena. The complete search strategy can be found in [Appendix S2](#) in the Supporting Information online.

Study selection

One reviewer (J.T.) independently assessed studies for eligibility in a standardized manner, and a second one

verified the decisions (A.F.C.). Studies available as original articles were deemed eligible for review; abstracts from conference communications were excluded. The retrieved records were screened on first pass by title and abstract, and suitability for inclusion was assessed in a second screening process. Studies were classified according to the setting in which the intervention was undertaken: hospital, understood as an intervention given only in acute-care hospital settings; long-term care facility, understood as an intervention given in settings such as nursing homes; or community, understood as an intervention given in settings such as outpatients in their homes.

Data collection and outcome measures

A data extraction table, designed on the basis of guidelines from the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions,²⁴ was created to capture the outcome data of the studies. For each study, the following information was gathered: study design, study setting, sample size, age of the sample studied, inclusion and exclusion criteria, type and duration of the intervention, comparator intervention, and outcome measures assessed. One of the reviewers extracted the data from the studies (J.T.), and another one checked the extracted data (A.F.C.). Disagreements were resolved by discussion between the two reviewers.

Assessment of risk of bias and study quality

Risk of bias and study quality were assessed using the Academy of Nutrition and Dietetics' Quality Criteria Checklists for Primary Research,²⁵ a tool that allows the relevance, validity, and risk of bias of research articles to be determined. It includes 4 questions of relevance that address applicability to practice and 10 validity questions that address scientific soundness in order to categorize the risk of bias of articles as positive (low risk), neutral (moderate risk), or negative (high risk). The assessment was conducted by one reviewer (J.T.) and checked by a second reviewer (A.F.C.). Discrepancies were resolved by discussion between the two reviewers.

RESULTS

Study selection

The search and selection process is summarized in [Figure 1](#). The search strategy resulted in the retrieval of 812 publications. Of these, 791 studies were discarded after preliminary screening because they did not meet the inclusion criteria. The remaining 21 citations were

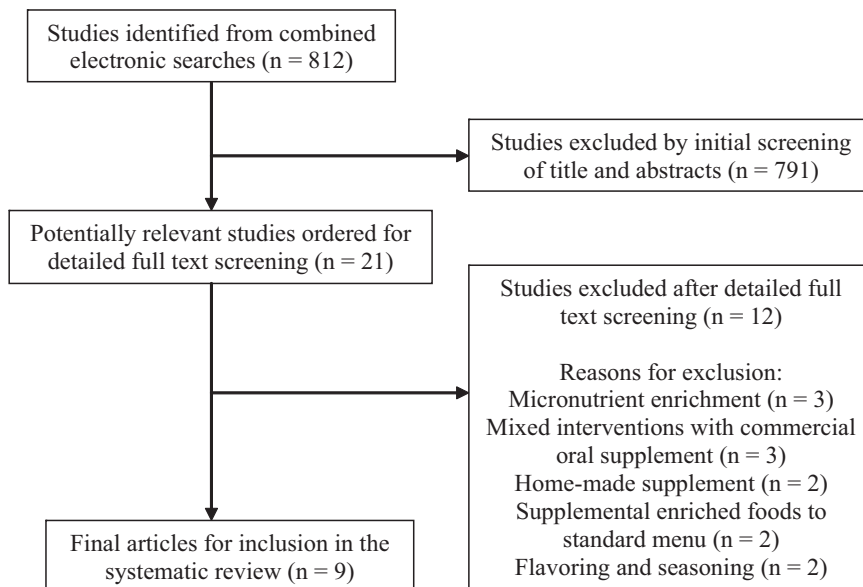


Figure 1 Flow chart of literature search process

examined more closely through a full-text screening. Twelve of these 21 studies did not meet the inclusion criteria, leaving a total of 9 studies identified for review and analysis.

Study characteristics

All 9 studies selected for review had different designs and a wide variability in the duration of the intervention. Table 2 summarizes the characteristics of these studies.

The included studies involved 331 participants from different settings. The intervention was administered in a hospital setting in 4 studies,^{26–29} in a nursing home in 4 studies,^{30–33} and at home in 1 study.³⁴ The populations studied were older adults with a range of different conditions. The mean age of participants in the studies ranged from 67 to 91 years. The nutritional status of individuals was not specified in most studies; only in 2 studies were the subjects (n=81 total) described as malnourished or at risk of malnutrition.^{31,33} All studies compared a diet-enrichment intervention with a standard diet. The intervention consisted of energy and protein enrichment of meals in 5 studies^{27,29,31,32,34} and enrichment of meals with energy-dense foods in 4 studies.^{26,28,30,33} Three studies included snacks in the intervention, in addition to the enriched meals.^{26,27,31} Four studies used powdered modules, along with conventional foods, as a mean to enrich meals.^{26,28,30,31} The interventions provided different higher-energy densities that ranged from 198 kcal/day²⁸ to 966 kcal/day,²⁷ although 4 studies did not clearly report the amount of energy enrichment.^{29,31,32,34} Only 1 study reported the exact value of protein enrichment,

which was 22 g/day.²⁷ The length of the interventions varied, ranging from as little as 2 days to a maximum of 15 weeks. The time points of assessment for the different outcomes varied between studies. In all studies, the primary outcome was energy and nutrient intake, except for 1 study that assessed energy intake only.²⁶ Additionally, 3 studies included functional status as a secondary outcome,^{26,30,31} 3 studies included body weight,^{26,30,33} 2 included nutritional status,³¹ and 1 included the number of episodes of infection.³⁰

Risk of bias and study quality

The quality of studies was heterogeneous, with that of Smoliner et al.,³¹ Silver et al.,³⁴ and Castellanos et al.³² assessed as positive, that of Leslie et al.³³ as neutral, and that of Odlund Olin et al.,^{26,30} Gall et al.,²⁷ Barton et al.,²⁸ and Lorefält et al.²⁹ as negative. Four of the studies retrieved were nonrandomized, which limited their possibility of being assessed as having positive quality. Although the blinding of this type of intervention might present difficulties in certain conditions, the lack of blinding in some studies also lowered the quality scores. There was also a marked omission of adequate power calculations. In general, the reporting of randomized trials was better than the reporting of nonrandomized trials. Inadequate reporting, particularly among the older studies, hindered the assessment of both quality and risk of bias.

Synthesis of results by outcome

Table 3 summarizes the results for the main outcomes assessed in the 9 diet-enrichment intervention studies.

Table 2 Characteristics of diet-enrichment interventions (listed according to study quality) in older adults

Reference	Study design, duration of intervention	Setting, country	Population	Sample size	Type of intervention ^a	Comparator	Main outcomes	Study quality ^b
Smoliner et al. (2008) ³¹	Cluster randomized trial, 12 wk	Nursing home, Germany	Mean age 83 y Subjects from different wards (not specified) Nutritional status: malnourished or at risk of malnutrition (MNA)	52	Energy- and protein-enriched meals. Included powdered module with unspecified milk protein. Snacks provided as well	Standard diet	Energy and macro-nutrient intake; nutritional status; body weight; functional status	Positive
Silver et al. (2008) ³⁴	Randomized crossover trial, 1 wk	Home, USA	Mean age 84 y Healthy subjects Nutritional status not reported	45	Energy- and protein-enriched meals	Standard diet	Energy and nutrient intake	Positive
Castellanos et al. (2009) ³²	Randomized crossover trial, 2 d	Nursing home, USA	Mean age 87 y Subjects with multiple diagnoses Nutritional status not reported	33	Energy- and protein-enriched meals	Standard diet	Energy and protein intake	Positive
Leslie et al. (2013) ³³	Cluster randomized trial, 12 wk	Nursing home, UK	Mean age 91 y Subjects with multiple diagnoses Nutritional status: malnourished (BMI < 18.5)	31	Energy-enriched meals	Standard diet	Energy and nutrient intake; nutritional status; body weight	Neutral
Odlund Olin et al. (1996) ²⁶	Cluster nonrandomized crossover trial, 6 wk	Hospital, Sweden	Mean age 82 y Subjects with multiple diagnoses Nutritional status not reported	36	Energy-enriched meals. Included powdered module with hydrolyzed starch. Snacks provided as well	Standard diet	Energy intake; body weight; functional status	Negative
Gall et al. (1998) ²⁷	Nonrandomized controlled trial, 3 d	Hospital, UK	Mean age 67 y Subjects from orthopedic, medical, and elderly wards Nutritional status not reported	62	Energy- and protein-enriched meals. Snacks provided as well	Standard diet	Energy and protein intake; energy and protein deficit	Negative
Barton et al. (2000) ²⁸	Randomized crossover trial, 8 wk or until discharge	Hospital, UK	Mean age 76 y Subjects from elderly rehabilitation ward Nutritional status not reported	27	Energy-enriched meals. Included powdered module with glucose polymers	Standard diet	Energy and protein intake; individual energy and protein intake	Negative
Odlund Olin et al. (2003) ³⁰	Cluster nonrandomized trial, 15 wk	Nursing home, Sweden	Median age 83 y Subjects with multiple diagnoses Nutritional status not reported	35	Energy-enriched meals. Included powdered module with hydrolyzed starch	Standard diet	Energy and macro-nutrient intake; body weight; functional status; episodes of infection	Negative
Lorefält et al. (2005) ²⁹	Nonrandomized crossover trial, 3 d	Hospital, Sweden	Mean age 82 y Subjects with multiple diagnoses Nutritional status: any	10	Energy- and protein-enriched meals	Standard diet	Energy and nutrient intake	Negative

Abbreviations: BMI, body mass index; MNA, mini nutritional assessment.

^aMost studies do not offer a comprehensive list of all the foods used in the enrichment of meals.

^bDefinitions for categories of study quality: "positive" indicates that the report has clearly addressed issues of inclusion/exclusion, bias, generalizability, and data collection and analysis; "negative" indicates that these issues have not been adequately addressed; "neutral" indicates that the report is neither exceptionally strong nor exceptionally weak.

Table 3 Summary of the effects of diet-enrichment interventions on the assessed outcomes with studies listed according to study quality

Reference	Energy intake (kcal), <i>P</i> value ^a	Protein intake (g)	Nutritional status	Body weight (kg)	Functional status	Episodes of infection
Smoliner et al. (2008) ³¹	113.4 (–81.88 to 308.68), NS	11.7 (3.39 to 20.01), 0.007	–0.5 (–2.0 to 1.0), NS	–0.5 (–5.8 to 4.8), NS	–2.9 (–11.15 to 5.35), NS	–
Silver et al. (2008) ³⁴	453 (423.78 to 482.22), <0.001	7.3 (6.13 to 8.47), 0.007	–	–	–	–
Castellanos et al. (2009) ³²	214 (137.57 to 290.43), <0.002	3.7 (0.97 to 6.43), NS	–	–	–	–
Leslie et al. (2013) ³³	169 (–82 to 418), 0.2	∅	0.7 (0.1 to 1.3), 0.1	1.5 (0.2 to 2.9), 0.08	–	–
Odlund Olin et al. (1996) ²⁶	478 (459.92 to 496.08), <0.0001	–	–	1.9 (0.77 to 3.03), <0.001	NR (NR), NS	–
Gall et al. (1998) ²⁷	246 (224.88 to 267.12), 0.007	4.2 (3.44 to 4.96), NS	–	–	–	–
Barton et al. (2000) ²⁸	286 (194.19 to 377.81), <0.001	∅	–	–	–	–
Odlund Olin et al. (2003) ³⁰	504 (NR), <0.001	∅	–	NR (NR), NS	–1.0 (NR), NS	RF, 0.29
Lorefält et al. (2005) ²⁹	698 (226.69 to 1169.31), <0.01	NR (NR), 0.05	–	–	–	–

Abbreviations: –, outcome was not measured in the study; ∅, study did not include protein enrichment in the intervention; NR, not reported; NS, not significant; RF, reported as a frequency. ^aValues shown as mean differences, and 95% confidence intervals (in parentheses), and *P* values. Original *P* values are shown for all outcomes unless this value is reported as NS in the study referenced.

Energy intake. All 9 studies (n = 331 subjects) reported data on total daily energy intake. Seven of the 9 studies reported significant changes in total daily energy intake when comparing the enriched intervention with the standard diet.^{26–30,32,34} The other 2 studies showed non-significant changes in energy intake.^{31,33}

The study by Castellanos et al.³² had different levels of enrichment, and study groups were separated between “bigger eaters” and “smaller eaters.” The intervention was most effective in the latter group, with an 18% increase in energy intake reported for the maximum enrichment condition (breakfast and lunch). In their crossover study, Silver et al.³⁴ found a 24% increase in energy intake between periods. On the other hand, 2 of the randomized trials could not demonstrate significant differences in energy intake between groups.^{31,33} Smoliner et al.³¹ found that snack consumption lasted, on average, 8.8 weeks, and 5 participants refused to take them after the third week.

In their crossover study, Odlund Olin et al.²⁶ showed how the intervention resulted in a 35% increase in energy intake over the standard diet. When assessing the enrichment given only during lunch and dinner, they found a 50% increase in energy intake. The use of snacks between these 2 meals, however, caused a simultaneous decrease in energy intake, resulting in the overall 35% increase.²⁶ Gall et al.²⁷ observed a 17.5% difference in energy intake between the enriched group and the standard-diet group. Likewise, there was a 334 kcal/day difference between groups (*P* < 0.001) in energy deficit (i.e., when compared with energy requirements). Furthermore, patients with a body mass index (BMI) below 20 experienced the greatest increase in energy intake (32%), with a complete reduction in energy deficit.²⁷ Two of the crossover studies found increases in energy intake of 27%²⁹ and 17%²⁸ during the period of dietary enrichment. When individual intakes were analyzed, Barton et al.²⁸ found all patients had higher energy intakes on the enriched diet than on the standard diet (*P* < 0.001). The other study by Odlund Olin et al.³⁰ found a 22% difference in energy intake between groups. The enriched group had a 36% increase compared with baseline. Those patients with a lower BMI had a higher energy intake in relation to their body weight, regardless of the diet.

Protein intake. Eight studies (n = 295) reported data on total protein intake, 3 of which reported significant changes when comparing the enriched intervention with the standard diet.^{29,31,34} The remaining 5 studies did not find significant differences between diets,^{27,28,30,32,33} but the intervention in 3 of these studies included energy enrichment only, without protein enrichment.^{28,30,33}

Smoliner et al.³¹ observed a 16% difference in protein intake between groups, while Silver et al.³⁴ found a 10% increase between study periods. Castellanos et al.³² found no significant differences in protein intake, neither for the “smaller or bigger eaters” groups nor for the different enrichment conditions.

Daily protein intake was significantly higher with the enriched menu in the study by Lorefält et al.²⁹ (no numerical data provided, results shown only in the figure). In the remaining trial, Gall et al.²⁷ found no significant differences in protein intake between the enriched group and the standard-diet group. Although protein intakes were below the estimated requirements in both groups, the protein deficit was lower in the enriched group.²⁷

Nutritional status. Two studies (n = 83) reported data on nutritional status. Smoliner et al.³¹ assessed subjects with the Mini Nutritional Assessment, but no differences in nutritional status were found between groups at the end of the intervention. In the study by Leslie et al.,³³ changes in nutritional status in participants with a BMI <18.5 were considered an objective, but this was not properly stated as an outcome. Researchers did not find between-group differences in BMI after the intervention, although 6 of 16 patients allocated to the enriched group achieved a BMI over 18.5 kg/m² and were no longer classified as undernourished compared with baseline (P = 0.018).³³

Body weight. Four studies (n = 154) reported data on body weight. Only the study by Odlund Olin et al.²⁶ observed a significant increase of 3.4% in body weight during the period of dietary enrichment, which was achieved after just 3 weeks of intervention. The remaining 3 studies did not observe significant changes after the intervention.^{30,31,33}

Functional status. Three studies (n = 123) reported data on functional status. Different methods were used to assess this outcome, without showing significant improvements.

Smoliner et al.³¹ used the Barthel Index, hand-grip strength, and the physical functioning component of the SF-36 health-related quality-of-life questionnaire, but none of these measures showed any differences between groups after the intervention. A statistically significant difference between groups was found only in the peak expiratory flow (P = 0.039).³¹

The studies by Odlund Olin et al. used a modified Norton Scale²⁶ and the Resident Assessment Instrument³⁰, with no significant changes found in either study.

Episodes of infection. Only 1 study (n = 35) reported data on episodes of infection. No significant changes

were found between groups in the study by Odlund Olin et al.,³⁰ although there was a total of 5 episodes of infection in the enriched group and a total of 13 episodes in the standard-diet group.

DISCUSSION

This is the first systematic review to specifically examine the effects of dietary enrichment with conventional foods on energy and protein intake in older adults. The main outcome assessed was the change in energy intake; other outcomes included changes in protein intake, nutritional status, body weight, functional status, and episodes of infection. The first finding of this review was the scarcity of studies, especially randomized studies of long-term interventions. Nevertheless, the results suggest that dietary enrichment with low-volume, energy- and nutrient-dense foods can improve energy intake in older adults. In some studies, the results of the intervention hinted toward a greater benefit in malnourished individuals, but the lack of reporting on the nutritional status of participants did not allow this to be properly assessed. Likewise, there was not enough evidence of sufficient quality to confirm that the same intervention can improve protein intake or any of the other outcomes assessed.

Ensuring that older adults consume an adequate amount of energy and nutrients through the diet should be the first treatment of choice for malnutrition, but accomplishing an increase in the volume of foods voluntarily ingested is a recurrent problem in this population due to different conditions (e.g., functional problems, bad dentition). Therefore, an intervention that increases energy and nutrient density while holding constant or reducing portion size, constitutes a desired approach. In this review, 2 of 3 studies assessed as having low risk of bias^{32,34} and all 5 studies assessed as having high risk of bias^{26–30} found statistically and clinically significant increases in energy intake. Thus, Odlund Olin et al.²⁶ found that the same volume of food was consumed during the main meals, regardless of menu type, but 50% more energy was ingested with the enriched meals. It should also be emphasized that 2 of the studies observed no evidence of compensation for the energy density of the enriched menus in the same or subsequent meals.^{32,34}

Regarding the lack of difference in energy intake in 2 of the studies, researchers of 1 study noted that this could have been caused by the satiating effect of the protein-enriched foods and snacks.³¹ In fact, the simultaneous use of snacks and meal enrichment in 2 of the studies resulted in lower compliance in snack consumption in 1 study³¹ and a lower total energy intake in the other.²⁶ Although these results do not rule out the use

of snacks, they suggest maximizing the enrichment of meals throughout the day over the use of snacks, reinforcing the idea that low-volume, energy-dense foods increase energy intake without affecting appetite. As shown previously, individuals mainly monitor the weight of ingested foods, and satiety seems to be linearly associated with postprandial gastric volumes and not energy density.^{35–37} Moreover, it is well established that protein, among the macronutrients, has a higher degree of satiety per calorie.³⁸ Some studies showed that dietary enrichment was more effective in individuals at greater risk of malnutrition³² or with a low BMI,^{27,30} or when more meals were enriched during the day.³² These results suggest that this type of intervention may be a valid strategy to increase energy intake in older adults.

Regarding protein enrichment, 1 study assessed as having low risk of bias found statistically and clinically significant increases in protein intake.³¹ Two more studies also found statistically significant increases, although the clinical significance of the results was questionable in 1 case³⁴ and unknown in the other, due to lack of data reporting.²⁹ The lack of difference in protein intake in 2 of the reviewed studies could be attributed to the challenges associated with protein enrichment, which are greater than those associated with energy enrichment. Fat, which has a higher energy content per gram than carbohydrates or protein, is the macronutrient typically used to increase energy density. In addition, its specific sensory properties increase food palatability and acceptance.³⁹ On the other hand, the protein content of foods used for dietary enrichment has a high variability, and, from a culinary perspective, the breakdown of certain proteins during cooking and storage may lead to strange odors and taste. Although the results of this review indicate that the intervention could increase protein intake, the availability and quality of the evidence is still too limited to draw conclusions.

Data on nutritional status was insufficient, and no significant changes between groups were found in the 2 studies that assessed it.^{31,33} It is possible that many of the participants in the reviewed studies might have been at least at risk of malnutrition, but the lack of outcome assessment prevents any conclusions about whether dietary enrichment has an effect on nutritional status in malnourished older adults. Body weight was mostly unaffected, despite the increased energy intake shown in studies. Odlund Olin et al.²⁶ found an increase in body weight after 3 weeks of intervention, but besides this study, only 1 of the long-term studies found mean weight loss to be lower in controls than in participants who received enriched meals.³³ This lack of change in body weight should not be totally unexpected,

and it might be attributable to different factors. First, in 2 of the 4 reviewed studies, participants already had an acceptable body weight, since mean BMI exceeded 21 for all groups,^{30,31} and this kind of intervention seems to be more effective in people with a low BMI.³³ Second, the duration of interventions may not have been long enough to produce changes in body weight. In addition, some prevalent conditions in older adults, such as chronic heart failure or chronic renal disease, may influence body water content and, therefore, total body weight. Finally, the use of imprecise measurements of body composition in these studies hinders an accurate assessment of changes in body weight.

Reporting on functional status was scarce. When functional status was assessed, it was usually measured by questionnaires,^{26,30,31} although 1 study measured muscle strength.³¹ All 3 studies reported no significant improvements in this outcome. Only Smoliner et al.³¹ found a statistically significant change in the peak expiratory flow when comparing groups, but the clinical significance of this result is questionable, since peak flow shows a high degree of variability between measures, which can be up to 15% in young adults and even higher in older adults. The lack of improvement in this outcome might be explained, in part, by the fact that questionnaires offer a limited perspective of real functional performance. The use of physical performance tests might have yielded different results, although the use of these tests is not always feasible in certain settings. However, it seems plausible that a diet-enrichment intervention might not be enough to improve functional status in frail older adults who may be more influenced by age-related morbidity and lack of physical activity. The role of a synergistic intervention with physical training and an optimal nutrient intake becomes more manifest.⁴⁰ No significant changes in the number of episodes of infections were found.³⁰ This finding might be attributable to the insufficient sample size and the lack of power calculations, since this outcome was not set as a primary endpoint.

The need to improve the nutritional status in older people is a pressing matter, and different nutritional strategies have been used in an attempt to address it. While nutritional supplements have been associated with gains in body weight and other clinical outcomes, particularly among malnourished older adults,²⁰ they pose an economic cost. Besides, as observed in clinical practice, their long-term use can cause taste fatigue, which may diminish the likelihood of an individual to consume all the prescribed amount of supplement.^{41,42} Some studies have assessed the effects of a nutritional intervention with homemade supplements or a la carte enriched dishes on the energy and nutrient intake of older adults, but these were not included in this

systematic review because such interventions may increase the volume of consumed foods throughout the day.^{43–46}

The small number of studies that fulfilled the inclusion criteria, even though there was no restriction on date or study design, constitutes the main limitation of this systematic review. Another shortcoming is the heterogeneity in both study design and presentation of results, which increased the difficulty of comparing outcomes. The different duration of interventions, the type of participants, and the lack of important outcome measures such as nutritional status prevent most of the questions posed from being answered. In addition, 5 of the studies were assessed as having a high risk of bias, which limits the validity of the results.

The main implication for clinical practice is the difficulty that might arise from implementing a daily diet-enrichment intervention. The applicability of dietary enrichment in the work-flow of settings such as hospitals and long-term care facilities will only be feasible if there is good coordination between kitchen staff and dietitians working in nutrition departments. More feasible could be the applicability of an intervention in outpatients not eligible for oral nutritional supplementation at home, but this needs to be further researched.

CONCLUSION

The reviewed studies suggest that dietary enrichment based on low-volume and energy- and nutrient-dense foods is a valid intervention to improve energy intake in older adults and is probably most effective in those who are malnourished. This could likely be the case for protein intake as well, but in the absence of a higher number of studies of sufficient quality, it cannot be confirmed. It is not presently known whether dietary enrichment is a valid intervention to improve the nutritional status or other clinical and functional outcomes in older adults. The lack of conclusive results for most of the assessed outcomes justifies the need for large-scale clinical trials with long-term interventions to clearly establish the effects and economic consequences of this treatment to address malnutrition in older adults.

Acknowledgments

Funding. No external funding was received for writing this systematic review.

Declaration of interest. The authors have no relevant interests to declare.

SUPPORTING INFORMATION

The following Supporting Information is available through the online version of this article at the publisher's website.

[Appendix S1](#) Completed PRISMA checklist

[Appendix S2](#) Search strategy for MEDLINE via PubMed

REFERENCES

1. Cooper C, Dere W, Evans W, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int.* 2012;23:1839–1848.
2. Eurostat. Population structure and ageing. 2014. http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing. Accessed June 5, 2015.
3. United States Census Bureau, Population Division. Percent distribution of the projected population by sex and selected age groups for the United States: 2015 to 2060. <http://www.census.gov/topics/population/population-projections.html>. Updated December 10, 2014. Accessed June 5, 2015.
4. Saka B, Kaya O, Ozturk GB, et al. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clin Nutr.* 2010;29:745–748.
5. McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ.* 2011;342:d1732. doi: 10.1136/bmj.d1732.
6. Mià Villarreal R, Formiga F, Duran Alert P, et al. Prevalence of malnutrition in Spanish elders: systematic review [in Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2012;139:502–508.
7. Kaiser MJ, Bauer JM, Rämisch C, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the Mini Nutritional Assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58:1734–1738.
8. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:571–578.
9. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA.* 1999;281:2013–2019.
10. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, et al. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc.* 1997;97:975–978.
11. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson M-M, et al. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:308–313.
12. Norman K, Pichard C, Lochs H, et al. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2008;27:5–15.
13. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:589–593.
14. Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, et al. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging.* 2009;13:390–394.
15. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med.* 2007;120:748–753.
16. Odlund Olin A, Koochek A, Cederholm T, et al. Minimal effect on energy intake by additional evening meal for frail elderly service flat residents – a pilot study. *J Nutr Health Aging.* 2008;12:295–301.
17. Best RL, Appleton KM. Comparable increases in energy, protein and fat intakes following the addition of seasonings and sauces to an older person's meal. *Appetite.* 2011;56:179–182.
18. Turic A, Gordon KL, Craig LD, et al. Nutrition supplementation enables elderly residents of long-term-care facilities to meet or exceed RDAs without displacing energy or nutrient intakes from meals. *J Am Diet Assoc.* 1998;98:1457–1459.
19. National Institute for Health and Care Excellence. Nutrition Support In Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating Centre for Acute Care (UK); 2006.
20. Milne AC, Potter J, Vivanti A, et al. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2):CD003288. doi:10.1002/14651858.CD003288.pub3.
21. Silver HJ. Oral strategies to supplement older adults' dietary intakes: comparing the evidence. *Nutr Rev.* 2009;67:21–31.
22. Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, et al. Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr.* 2010;29:160–169.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
24. Higgins J, Green S (eds). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* 2011. <http://handbook.cochrane.org/>. Updated March 2011. Accessed November 4, 2013.
25. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Manual: Steps in the Academy Evidence Analysis Process. Chicago, IL: Academy of Nutrition and Dietetics; 2012:111.

26. Odlund Olin A, Osterberg P, Hådelö K, et al. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20:93–97.
27. Gall MJ, Grimble GK, Reeve NJ, et al. Effect of providing fortified meals and between-meal snacks on energy and protein intake of hospital patients. *Clin Nutr.* 1998;17:259–264.
28. Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, et al. A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2000;19:451–454.
29. Lorefält B, Wissing U, Unosson M. Smaller but energy and protein-enriched meals improve energy and nutrient intakes in elderly patients. *J Nutr Health Aging.* 2005;9:243–247.
30. Odlund Olin A, Armyr I, Soop M, et al. Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. *Clin Nutr.* 2003;22:125–131.
31. Smoliner C, Norman K, Scheufele R, et al. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition.* 2008;24:1139–1144.
32. Castellanos VH, Marra MV, Johnson P. Enhancement of select foods at breakfast and lunch increases energy intakes of nursing home residents with low meal intakes. *J Am Diet Assoc.* 2009;109:445–451.
33. Leslie WS, Woodward M, Lean MEJ, et al. Improving the dietary intake of undernourished older people in residential care homes using an energy-enriching food approach: a cluster randomised controlled study. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:387–394.
34. Silver HJ, Dietrich MS, Castellanos VH. Increased energy density of the home-delivered lunch meal improves 24-hour nutrient intakes in older adults. *J Am Diet Assoc.* 2008;108:2084–2089.
35. Goetze O, Steingoetter A, Menne D, et al. The effect of macronutrients on gastric volume responses and gastric emptying in humans: a magnetic resonance imaging study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007;292:G11–G17.
36. De Castro JM. Macronutrient and dietary energy density influences on the intake of free-living humans. *Appetite.* 2006;46:1–5.
37. Westerterp-Plantenga MS. Modulatory factors in the effect of energy density on energy intake. *Br J Nutr.* 2004;92(suppl 1):S35–S39.
38. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, et al. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1151–1153.
39. Drewnowski A. Sensory properties of fats and fat replacements. *Nutr Rev.* 1992;50:17–20.
40. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporos Int.* 2013;24:1555–1566.
41. Ovesen L. Palatability and intake of two commercial liquid diets in patients with poor appetite. *Eur J Clin Nutr.* 1991;45:273–275.
42. Bolton J, Shannon L, Smith V, et al. Comparison of short-term and long-term palatability of six commercially available oral supplements. *J Hum Nutr Diet.* 1990;3:317–321.
43. Beck AM, Ovesen L, Schroll M. Home-made oral supplement as nutritional support of old nursing home residents, who are undernourished or at risk of undernutrition based on the MNA. A pilot trial. *Mini Nutritional Assessment. Aging Clin Exp Res.* 2002;14:212–215.
44. Beck AM, Damkjaer K, Beyer N. Multifaceted nutritional intervention among nursing-home residents has a positive influence on nutrition and function. *Nutrition.* 2008;24:1073–1080.
45. Munk T, Seidelin W, Rosenbom E, et al. A 24-h a la carte food service as support for patients at nutritional risk: a pilot study. *J Hum Nutr Diet.* 2013;26:268–275.
46. Munk T, Beck AM, Holst M, et al. Positive effect of protein-supplemented hospital food on protein intake in patients at nutritional risk: a randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet.* 2014;27:122–132.

OBJECTIU 2

Avaluació d'una pauta de tractament habitual amb petites racions d'aliments amb elevada densitat energètica i proteica sobre la ingesta d'energia i proteïnes.

1. Justificació de l'objectiu

Els treballs de recerca publicats respecte a la prevenció o el tractament de la desnutrició en ancians han estat realitzats majoritàriament en entorns hospitalaris o residències d'ancians. Només un treball ha valorat aquest tipus d'intervenció en individus que viuen en domicilis particulars, on la intervenció va consistir en la distribució d'àpats enriquits als domicilis dels participants(178). Fins a la data no hi ha cap treball que hagi valorat una implementació real pel que fa a la utilització d'aquest tipus d'intervenció pel mateix pacient o l'entorn familiar. Donat l'augment en les restriccions dels supòsits en què es permet la suplementació nutricional oral finançada pel sistema de salut públic, la necessitat de recomanar l'enriquiment de la dieta en pacients que marxen d'alta al seu domicili ha augmentat en els darrers temps, pel que es fa necessari conèixer la factibilitat i utilitat de la seva aplicació en el domicili.

La revisió sistemàtica realitzada va permetre donar resposta respecte a l'efectivitat de la intervenció pel que fa a la ingesta d'energia, però no si l'enriquiment de la dieta permet la millora en la ingesta de proteïnes o l'estat nutricional en persones ancianes desnodrides. D'altra banda, cal destacar que l'estat funcional dels pacients ancians ingressats per processos aguts pot deteriorar-se de manera substancial en un període de temps relativament curt, pel que la seva independència i autonomia pot ser causa de preocupació a l'alta hospitalària. L'escàs nombre de treballs en aquest àmbit, i els motius prèviament exposats, justificaren la realització d'un estudi que provés de donar resposta a les qüestions exposades.

En aquest context, dins de l'objectiu 2, es va plantejar estudiar un grup de pacients ancians en risc de desnutrició de l'Hospital Clínic Universitari de Barcelona tractats mitjançant enriquiment de la dieta. Amb aquesta finalitat, es va avaluar si el seguiment d'una pauta de tractament habitual amb petites racions estandarditzades d'aliments amb elevada densitat energètica i proteica, millorava la ingesta d'energia i proteïnes en aquest grup de pacients donats d'alta al seu domicili.

2. Material i mètodes

Es va dissenyar un estudi de sèries de casos en pacients en risc de desnutrició ingressats consecutivament al Servei de Medicina Interna, recollint dades sobre el seguiment d'una pauta de tractament basat en enriquiment de la dieta amb aliments amb una densitat energètica i proteica elevada, després de l'alta hospitalària. Les dades es van obtenir a través de l'examen de la informació dietètica i nutricional recollida per dietistes-nutricionistes durant l'ingrés i les visites dels pacients a consultes externes, conjuntament amb la revisió de les històries clíniques. Les característiques dels individus considerats per a la seva avaluació varen ser les de pacients ancians en risc de desnutrició, valorats mitjançant el test de cribratge *Mini Nutritional Assessment* (MNA) amb una puntuació inferior a 23,5 i donats d'alta a domicili particular amb una pauta de tractament d'enriquiment de la dieta, a més dels següents criteris: majors de 65 anys, pèrdua de pes involuntària superior al 5% durant el darrer mes o superior al 10% durant els darrers 6 mesos i anorèxia. Es van excloure aquells pacients candidats a suplementació nutricional oral, nutrició enteral o donats d'alta a residències d'ancians.

La pauta de tractament consistia en consell dietètic individualitzat un cop els pacients eren donats d'alta al seu domicili particular, orientat a incrementar la ingesta a través de l'enriquiment de la dieta amb racions d'aliments de petit volum amb una densitat energètica i proteica elevada. Tant els pacients com els familiars cuidadors rebien informació de caràcter oral i un díptic amb instruccions respecte a com enriquir els àpats en energia i/o proteïnes d'acord a les quantitats recomanades. L'enriquiment energètic consistia en racions de petit volum d'aliments rics en energia, cada ració afegia aproximadament 50 kcalories a la preparació, com a exemples: 20 g de sèmola, 15 g de mel, 5 g d'oli o 10 g de nous. De la mateixa manera, l'enriquiment proteic consistia en petites racions d'aliments rics en proteïnes, cada ració aportava aproximadament 5 grams de proteïna, com a exemples: 20 g de llet en pols, 2 clares d'ous petits, 30 g de pernil o 2 unitats de formatgets en porcions. Tots els exemples es donaven en grams i mesures casolanes (ex: cullerada sopera), instruint-se als pacients o cuidadors respecte a quantes racions havien d'afegir diàriament i la millor manera d'incloure-les als àpats. Quatre setmanes després de l'alta, un dietista-nutricionista realitzava un reforçament de la pauta de tractament via contacte telefònic.

Durant l'ingrés hospitalari, la ingesta alimentària era valorada per un dietista-nutricionista o personal d'infermeria mitjançant observació directa, tres dies laborables abans de l'alta. Posteriorment, es va revisar la informació disponible de registres de 24 hores realitzats telefònicament durant la quarta setmana posterior a l'alta, i de diaris dietètics de 3 dies previs a la visita a consultes externes al cap de 12 setmanes. Es va calcular la ingesta mitjana total d'energia, proteïnes, glúcids i lípids amb el programa d'anàlisi nutricional Dietsource (versió 3.0, Cath Soft, Espanya).

L'estat nutricional es va avaluar mitjançant el test de cribratge MNA(232). Els individus van ser classificats amb un estat nutricional normal (> 24 punts), en risc de desnutrició (17 - 23,5 punts), o desnodrits (< 17 punts). Les necessitats energètiques van calcular-se mitjançant la fórmula de Harris-Benedict més els factors d'estrès i d'activitat, d'acord a cada pacient. A més, es va establir un objectiu proteic mínim d'1 g/kg pes/dia. Els diferents paràmetres antropomètrics es van determinar durant l'ingrés i en la visita programada a consultes externes 12 setmanes després de l'alta hospitalària, aquests paràmetres van incloure: pes corporal, Índex de Massa Corporal (IMC), plec cutani tricripital, àrea muscular del braç i circumferència del panxell.

A tots els individus se'ls va extreure mostres de sang venosa durant l'ingrés i a la visita de seguiment al cap de 12 setmanes, per a l'obtenció de paràmetres bioquímics i hematològics rutinaris. Com a mesura de la funcionalitat es va utilitzar l'Índex de Barthel(233), test que permet valorar les activitats bàsiques de la vida diària dels individus en una escala de 0 a 100 punts. Les puntuacions baixes són indicatives de dependència elevada i les puntuacions altes mostren una capacitat més o menys intacta de tenir cura d'un mateix.

Per a l'anàlisi estadística les variables contínues es van analitzar com a mitjanes i les variables categòriques van ser transformades a freqüències per a cada categoria. Les dades es van descriure com a mitjanes aritmètiques amb els intervals de confiança del 95% o la desviació estàndard. Per a les variables contínues, es va realitzar la prova de contrast de Wilcoxon per a dades aparellades per a valorar els canvis entre el temps basal i després de 4 i 12 setmanes de tractament. Les variables categòriques es van analitzar amb la prova Khi-Quadrat de Mantel-Haenszel. Per a totes les proves es va acceptar una significació estadística amb un nivell de probabilitat del 5%. L'anàlisi de les dades es va realitzar amb el programa d'anàlisi estadístic SPSS (versió 18, IBM Corporation, Armonk, NY, EEUU). El Comitè d'Ètica i d'Investigació

Clínica de l'Hospital Clínic Universitari de Barcelona va donar l'aprovació per a la realització de l'estudi.

3. Resum dels resultats

Quaranta-un pacients van complir els criteris d'inclusió. La pèrdua de pacients a les 4 i 12 setmanes va ocasionar que només es disposessin dades de 28 i 17 pacients, respectivament. Els motius de la pèrdua de pacients van incloure l'absència a les visites de seguiment, l'empitjorament en l'estat de salut i el canvi de tractament, i la mort. El criteri per a l'enriquiment de la dieta va basar-se en el percentatge de la ingesta energètica i proteica en relació als objectius establerts per a cada pacient. Comparada amb la ingesta basal, després de 4 setmanes de tractament dietètic els pacients van millorar significativament la seva ingesta energètica (1342 kcal vs. 1720; $p < 0.001$) i proteica (56 g vs. 67 g; $p = 0.002$), cobrint les necessitats nutricionals mitjanes. La valoració al cap de 12 setmanes de tractament va mostrar com la millora en la ingesta energètica (1342 kcal vs. 1695; $p < 0.001$) i proteica (59 g vs. 66 g; $p = ns$) encara era manifesta. Dels 17 individus que van arribar a la visita de seguiment al cap de 12 setmanes, 14 (82%) pacients havien estat categoritzats a escala basal com a risc de desnutrició i tres (18%) com a desnodrits. Després de 12 setmanes de tractament, la classificació de l'estat nutricional es va modificar significativament amb vuit (47%) pacients categoritzats amb un estat nutricional normal, vuit (47%) com a risc de desnutrició i un (6%) com a desnodrit ($p = 0.021$). No es van observar canvis clínicament significatius en la resta de variables mesurades.



Original / Ancianos

Usefulness of dietary enrichment on energy and protein intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home

Joan Trabal¹, Sonia Hervas¹, Maria Forga¹, Pere Leyes¹, Andreu Farran-Codina²

¹Endocrinology and Nutrition Department. Hospital Clínic Universitari de Barcelona. ²Nutrition and Food Science Department. Faculty of Pharmacy. Universitat de Barcelona. Spain.

Abstract

Introduction: Malnutrition is a cause for concern among many admitted elderly patients, being common at hospital admission and discharge.

Objectives: The objective of this study was to assess if diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods, improves energy and nutrient intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home.

Methods: This was a retrospective case series study in elderly patients at risk of malnutrition treated with diet enrichment. There was a data review of dietary and health records of elderly patients discharged to home. Forty-one patients, mean age of 83 ± 5 years, met the inclusion criteria; 13 patients had been lost after 4 weeks of treatment and a total of 24 patients after 12 weeks. Records contained food intake data assessed at baseline, and after 4 and 12 weeks of treatment. Mini Nutritional Assessment, anthropometric measurements, routine biochemical parameters and the Barthel Index were assessed at baseline and after 12 weeks.

Results: Compared to baseline, patients significantly improved their energy and protein intake after 4 weeks of treatment, fulfilling the mean nutritional requirements. The improvement in energy and protein intake was still manifest at week 12. After 12 weeks of dietary enrichment, a significant weight gain was observed (4.1%, $p = 0.011$), as well. No significant changes were detected in functional status.

Conclusions: Using small servings of energy and protein dense foods to enrich meals seems a feasible nutritional treatment to increase energy and protein intake and meet nutritional goals among elderly patients discharged to home.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:382-387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7018

Key words: *Activities of daily living. Aged. Aged 80 and over. Diet therapy. Malnutrition. Nutritional status.*

Correspondence: Joan Trabal Vílchez.
Unitat de Nutrició i Dietètica.
Hospital Clínic Universitari de Barcelona.
Villarroel, 170.
08036 Barcelona.
E-mail: joantrabal@gmail.com

Recibido: 7-X-2013.
Aceptado: 18-X-2013.

UTILIDAD DEL ENRIQUECIMIENTO DE LA DIETA SOBRE LA INGESTA ENERGÉTICA Y PROTÉICA EN PACIENTES ANCIANOS EN RIESGO DE DESNUTRICIÓN DADOS DE ALTA A DOMICILIO

Resumen

Introducción: La desnutrición es causa de preocupación en muchos pacientes ingresados, siendo frecuente al ingreso y alta hospitalaria.

Objetivos: El objetivo de este estudio fue valorar si el enriquecimiento de la dieta con pequeñas raciones de alimentos densos en energía y nutrientes mejora la ingesta energética y de nutrientes en pacientes ancianos con riesgo de desnutrición dados de alta al domicilio.

Métodos: Estudio retrospectivo de una serie de casos en paciente ancianos con riesgo de desnutrición tratados con enriquecimiento de la dieta. Se revisaron los datos de la historia clínica y dietética de pacientes ancianos dados de alta a domicilio. Cuarenta-y-un pacientes, con una edad media de 83 ± 5 años, cumplieron los criterios de inclusión; 13 pacientes se perdieron después de 4 semanas de tratamiento y un total de 24 después de 12 semanas. El historial contenía datos de la ingesta de alimentos valorada a nivel basal, y después de 4 y 12 semanas de tratamiento. El Mini Nutritional Assessment, las medidas antropométricas, los parámetros bioquímicos rutinarios y el Índice de Barthel fueron valorados a nivel basal y después de 12 semanas.

Resultados: En comparación al inicio, los pacientes mejoraron significativamente su ingesta energética y proteica después de 4 semanas de tratamiento, cumpliendo con los requerimientos nutricionales medios. La mejora en la ingesta de energía y proteínas todavía era manifiesta en la semana 12. Después de 12 semanas de enriquecimiento de la dieta, también se observó un incremento significativo en el peso (4.1%, $p = 0.011$). No se detectaron cambios significativos en el estado funcional.

Conclusiones: El uso de pequeñas raciones de alimentos con elevada densidad energética y proteica para enriquecer las comidas parece ser un tratamiento nutricional factible para incrementar la ingesta energética y proteica y cumplir con los objetivos nutricionales en paciente ancianos dados de alta al domicilio.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:382-387)

DOI:10.3305/nh.2014.29.2.7018

Palabras clave: *Actividades cotidianas. Anciano. Dietoterapia. Desnutrición. Estado nutricional.*

Abbreviations

BMI: Body Mass Index.
CI: Confidence Intervals.
MUAMA: Mid-Upper Arm Muscle Area.
MNA: Mini Nutritional Assessment.

Introduction

An important number of elderly patients are admitted to hospitals with a deteriorated nutritional status. In the Spanish population the prevalence of malnutrition in this subgroup of patients ranges from 24.6% to 69.2% of hospital admissions, depending on the diagnostic criteria.¹ Malnutrition at discharge still remains a cause for concern, with prevalence between 6.9% to 27.6% among community-living elderly people¹.

The causes of malnutrition in older people are complex and multi-factorial, including acute and chronic diseases, loss of appetite and reduced nutritional intake, psychological and psychosocial factors, and hospitalization *per se*.^{2,3} Malnutrition has important adverse effects on clinical outcomes; from compromised immune function and impaired wound healing, to loss of functional status that may lead to frailty⁴.

Frailty, in turn, may occur as a result of an acute event or be the end stage of many chronic conditions, and it is identified by decreased reserves in multiple organ systems. It may be initiated by disease, lack of activity and inadequate nutritional intake, among others. Its main manifestations are loss of skeletal muscle mass and strength, and an impaired functional status, which results in a diminished ability to care for oneself and an increased risk for institutionalization, morbidity and mortality^{5,6}. In hospital admitted patients, general functioning can deteriorate substantially in a relatively short time, therefore, their independence and autonomy may become a matter of concern at discharge.

Different strategies are available to improve the nutritional intake in older adults, from modifying the texture of solid and liquid foods to using oral liquid nutritional supplements in addition to meals. While many studies have used oral nutritional supplements in hospitalized or institutionalized patients, only a few have assessed the effects of increasing the energy and/or nutrient density of recipes⁷⁻⁹. Unfortunately, frailty or the risk of malnutrition in aged patients are not a criteria *per se* for oral nutritional supplementation coverage by the healthcare system in Spain, and research on diet enrichment in the community setting in the elderly population is very much needed.

Therefore, the aim of this study was to assess if the use of a treatment through diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods, improved energy and nutrient intake in elderly patients at risk of malnutrition discharged to home.

Methods

Study design and subjects

This retrospective case series reports on the use of a diet enrichment treatment with protein and energy dense foods after hospital discharge, in consecutive patients at risk of malnutrition admitted to the Internal Medicine ward from April 2005 until July 2006.

Data was obtained through the review of the dietary and nutritional information gathered by dietitians during the admission and hospital visits of patients, along with the review of written and electronic health records. Subjects included for review were characterized as elderly patients at risk of malnutrition, assessed as a Mini Nutritional Assessment (MNA) score below 23.5 points and discharged to home with a treatment of diet enrichment, as well as the following criteria: over 65 years of age, involuntary weight loss over 5% during the last month or over 10% the last six months and anorexia. Patients eligible for oral nutritional supplementation, enteral nutrition or sent to a nursing home after discharge were excluded from the study.

Dietary treatment

The treatment consisted in individualized dietary counseling once patients were discharged to home, aimed to increase their intake through diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods. Patients and family caregivers received oral information and a handout with instructions on how to enrich meals in energy and/or protein according to the recommended quantities. Energy enrichment consisted of small servings with energy rich foods, each serving added approximately 50 kcal to the meal, and examples included: 20 g of raw semolina, 15 g of honey, 5 g of oil or 10 g of walnuts. Likewise, protein enrichment consisted of small servings with protein rich foods, each serving added approximately 5 grams of protein, and examples include: 20 g of powdered milk, 2 small egg whites, 30 g of ham or 2 portions of processed cheese. All servings examples were given in grams and cooking measurements (e.g. tablespoon), patients were instructed on how many servings they had to add daily and the best way to include them into their meals. There was a reinforcement of the treatment via telephone contact with a dietitian 4 weeks after discharge.

Dietary assessment

At baseline, food intake was assessed during hospital stay by direct observation during three working days before discharge, by a dietitian or nursing staff. After discharge, there were data available from a 24-hour recall performed via telephone at week 4, and from a 3-day diet diary recorded before the hospital visit at week 12. Mean total energy, protein,

carbohydrates and fat intakes were calculated using the software Dietsource (version 3.0, Cath Soft, Spain).

Nutritional status and functional assessment

The MNA was used to assess the nutritional status¹⁰. Subjects were classified as normal nutritional status (>24 points), at risk of malnutrition (17-23.5 points), or malnourished (<17 points). Energy requirements were obtained based on the Harris-Benedict formula plus the stress and activity factors according to each patient. A minimum protein goal was set at 1 g/kg weight/day.

Different anthropometric parameters were obtained during admission and in a scheduled visit 12 weeks after discharge, including: body weight, height, body mass index (BMI), triceps skinfold, mid-upper arm muscle area and calf circumference.

All subjects underwent venous blood sampling on admission and during the follow-up visit to obtain routine biochemical and hematological parameters.

The Barthel Index was used as a measure of functionality¹¹. This is a tool that assesses the activities of daily living of individuals on a scale ranging from 0 to 100 points. Low scores indicate high dependency and high scores show a more or less intact ability to care for oneself.

Statistical analysis

Continuous variables were analyzed as means, and categorical variables were transformed to frequencies for each category. All data are presented as means and 95% confidence intervals (CI) on parenthesis, unless indicated otherwise. For continuous variables, a Wilcoxon signed-rank test for paired data was performed to assess changes within baseline and after 4 and 12 weeks of treatment. Categorical variables were analyzed using a Mantel-Haenszel Chi-Square test. For all statistics, significance was accepted at the 5% probability level. Data analysis was performed with the use of the statistical analysis software SPSS (version 18, IBM Corporation, USA). Study approval was granted by the Ethics Committee of Clinical Research of the Hospital Clinic Universitari de Barcelona.

Results

Patient characteristics

Forty-one patients in our sample met the inclusion criteria. At week 4, three patients refused the follow-up,

four had a worsening in their condition and changed treatment, and six died. Data from 28 patients were available at this time point. At week 12, only 17 patients could attend the follow-up visit; six refused further following, two had a worsening in their condition and changed treatment, and three died. Baseline characteristics for the initial sample are shown in table I.

The cause of hospital admission was heart failure in 13 (32%) patients, infection in 12 (29%), respiratory failure in eight (19%), gastrointestinal diseases in six (15%) and other conditions in two (5%) subjects. Patients had one or more of the following comorbidities: heart disease in 24 (59%) patients, diabetes in 11 (27%), respiratory disease in 11 (27%), kidney failure in 10 (24%), and liver disease in four (10%) patients.

During admission, all patients reported having anorexia, 40 (98%) moderate and one (2%) severe. Twenty-one (51%) patients needed a soft diet, 18 (44%) a standard diet, and two (5%) a pureed diet. Baseline MNA showed that 12 (29%) patients were malnourished and 29 (71%) were at risk of malnutrition.

Dietary assessment

As shown in table I, mean energy and protein intake at baseline did not reach energy requirements and the

Table I
Baseline characteristics of patients

Baseline characteristics (n = 41)	
Age (years)	83 ± 5
Women/men	27/12
Weight (kg)	59.1 ± 13.4
BMI (kg/m ²)	23.6 ± 3.9
Triceps skinfold (mm)	12.5 ± 4.4
MUAMA (cm)	21.3 ± 2.3
Calf circumference (cm)	31.9 ± 4.1
Total proteins (g/L)	61 ± 7
Total cholesterol (mg/dL)	142 ± 37
Hemoglobin (g/L)	110 ± 22
Energy requirements (kcal)	1594 ± 297
Protein goal (g)	59 ± 13
Energy intake (kcal)	1343 ± 176
Protein intake (g)	55 ± 12
Carbohydrate intake (g)	156 ± 42
Fat intake (g)	60 ± 29
Barthel Index	67 ± 18

Values are means and standard deviation. BMI: Body Mass Index. MUAMA: Mid-Upper Arm Muscle Area.

Table II
Treatment received and mean baseline percentages of intake for energy and protein in relation to requirements

Treatment received	Number of patients	Percentage of energy intake	Percentage of protein intake
Energy enrichment	21 (51%)	81%	100%
Protein enrichment	3 (7%)	100%	85%
Both enrichments	17 (42%)	82%	78%

minimum protein goal set. The criteria for diet enrichment were based on the percentage of intake for energy and protein with regard to the objectives set for each patient (Table II). The amount of dietary energy enrichment recommended was 200 kcal in 14 (34%) patients, 250 kcal in 19 (46%) patients and 300 kcal in five (12%) patients. Dietary protein enrichment was of 10 g in 16 (39%) patients, 15 g in three (7%) patients and 20 g in one (2%) patient.

Compared to baseline, patients significantly improved their energy and protein intake after 4 weeks of treatment, fulfilling the mean nutritional requirements (Table III). At week 4, 19 (68%) patients reached 100% of the energy requirements and 16 (57%) patients at least 1 g/kg weight of protein. The improvement in energy and protein intake was still manifest after 12 weeks of treatment, where seven (41%) patients reached 100% of the energy requirements and 13 (76%) patients the protein goal.

Nutritional status and functional assessment

Of the 17 individuals that completed the follow-up, 14 (82%) patients were categorized as risk of malnutrition and 3 (18%) as malnourished, at baseline. After 12 weeks of dietary enrichment, the nutritional status classification significantly changed with eight (47%) patients categorized as normal nutritional status, eight (47%) as risk of malnutrition and one (6%) as malnourished ($p = 0.021$). There was a 4.1% weight gain 12 weeks after discharge. We did not find any differences for other anthropometric measurements though, as shown in table IV. Even though plasma proteins and total cholesterol were inside normal ranges at baseline, they increased together with hemoglobin after treatment. Barthel Index scores showed a slight improvement, without reaching statistical significance.

Table III

Mean values for energy and nutrient intake after 4 and 12 weeks of treatment

<i>Mean values for energy and nutrient intake after 4 weeks of treatment (n = 28)</i>				
	<i>Requirements</i>	<i>Discharge</i>	<i>4 weeks</i>	<i>p</i>
Energy (kcal)	1650 (1528-1772)	1342 (1265-1419)	1720 (1596-1844)	<0.001
Protein (g)	61 (56-67)	56 (51-61)	67 (61-73)	0.002
Carbohydrate (g)	–	158 (142-174)	178 (161-196)	ns
Fat (g)	–	58 (46-70)	86 (68-105)	0.011
<i>Mean values for energy and nutrient intake after 12 weeks of treatment (n = 17)</i>				
	<i>Requirements</i>	<i>Discharge</i>	<i>12 weeks</i>	<i>p</i>
Energy (kcal)	1730 (1575-1884)	1342 (1252-1433)	1695 (1515-1876)	<0.001
Protein (g)	62 (55-69)	59 (53-65)	66 (55-77)	ns
Carbohydrate (g)	–	160 (138-182)	202 (177-227)	0.006
Fat (g)	–	55 (41-69)	68 (56-80)	ns

Values are means and 95% CI.

Table IV

Mean values for anthropometric, biochemical and functional data (n = 17)

	<i>Discharge</i>	<i>12 weeks</i>	<i>p</i>
Weight (kg)	62.4 (55.3-69.5)	65.1 (57.6-72.5)	0.011
BMI (kg/m ²)	24.8 (22.6-26.9)	25.9 (23.6-28.1)	0.014
Triceps skinfold (mm)	13.1 (10.7-15.4)	13.5 (10.8-16.1)	ns
MUAMA (cm)	21.2 (19.9-22.6)	21.5 (20-22.9)	ns
Calf circumference (cm)	31.7 (29.7-33.7)	31.7 (29.4-34)	ns
Total proteins (g/L)	62 (58-65)	69 (65-74)	0.001
Total cholesterol (mg/dL)	143 (129-157)	163 (143-182)	0.041
Hemoglobin (g/L)	103 (92-114)	114 (103-124)	0.048
Barthel Index	76 (70-83)	82 (72-91)	ns

Values are means and 95% CI. BMI: Body Mass Index. MUAMA: Mid-Upper Arm Muscle Area.

Discussion

The aim of this study was to evaluate if the use of a treatment through diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods, could improve the energy and protein intake of elderly patients at risk of or with manifest malnutrition that were discharged home. Our results show how the treatment of this group of patients through the addition of small servings of energy and nutrient-dense foods to the usual diet resulted in increases of both energy and protein intakes. No significant changes were detected in functional status.

Malnutrition is a cause for concern among many admitted elderly patients, being common at hospital admission and discharge. Being malnourished at hospital discharge has been associated with a higher use of home health services, higher readmissions and mortality after hospitalization¹²⁻¹⁵. Diet enrichment is a dietary tool often used by dietitians in our hospital in the treatment of malnutrition, but its effectiveness had never been evaluated before. In contrast with oral nutritional supplementation, this modality of dietary treatment is a less well-researched area especially among community-living elderly people. Treatment assessment 4 weeks after patients were discharged showed how energy and protein intake significantly improved, compared to baseline. Besides, patients met the mean nutritional goals set for energy and protein. For those patients that arrived at the 12 weeks follow-up the improvement in energy and protein intake was maintained. We haven't been able to find studies in the literature aiming to evaluate the effect of diet enrichment with small servings of energy and protein dense foods in a home-based setting, as is the case with our study. Dietary enrichment on community living elderly people was evaluated in a study where participants received a home-delivered lunch meal¹⁶. Subjects were randomized in two groups in a crossover within-subjects design, receiving a regular menu or an enhanced version of the same menu that provided twice the energy through enrichment with conventional foods. Similar to our results, the enriched meal resulted in a significant increase in mean energy and protein intakes, as well as in other nutrients.

Several studies have been conducted in the hospital setting and with institutionalized elderly people. Although oral nutritional supplementation seems to be the treatment of choice during hospital stay, the possibility of increasing energy and protein intake through the enrichment of hospital meals has been evaluated. These studies have shown how this kind of intervention allows elderly patients to increase their energy intake, with mixed results for protein intake, without hindering normal food intake¹⁷⁻¹⁹. In order to achieve this goal, the portion size of meals have to be kept small with an increased energy and nutrient density²⁰. Similar problems may be faced by institutionalized elderly people in nursing homes, where between 20.8% to 33% of residents are malnourished in Spain¹. A recent multi-

center study carried out in Spanish nursing homes concluded that there was a need to improve residents' energy intake, proposing as an alternative to increasing food portions, the enrichment of certain food types²¹. This approach has been investigated in other countries, such as the study of Ödlund Olin et al⁸. where elderly residents in a nursing home received energy-dense meals or standard meals for a 15-week period. Residents in the energy-dense meals group significantly increased their energy intake compared to the standard meal group. Another study investigated the effect of a 12-week intervention with energy and protein-enriched diet plus the use of snacks, on the nutritional status of residents at risk of malnutrition. At the end of the intervention, protein intake was significantly higher in the experimental group, although energy intake was similar in both the experimental and control groups²².

In our study, a significant number of patients with complete follow-up improved their MNA score. Besides, body weight and BMI significantly improved after 12 weeks of treatment, although these patients already had a good BMI at baseline. Other studies have also found improvements on weight and BMI through diet enrichment, although the greatest effect is usually found in those patients with a low BMI at baseline⁸. Even though variations within limits of normality have little clinical relevance, the increases in biochemical parameters observed in our study could be a result of dietary enrichment as well.

Older adults can be admitted to a hospital with a good functional status and lose some of that function upon discharge. In our study, functional status assessed as activities of daily living with the Barthel Index showed little progress. This lack of significant improvement after 12 weeks of treatment could have been caused, in part, by the fact that those patients in better condition arrived at the follow-up visit, while those with lower scores in the Barthel Index were the ones that died or were lost due to a worsening in their condition. Other studies have not been able to find any progress on functional status with this kind of nutritional intervention either^{8,22}.

There are a number of methodological limitations inherent to a retrospective case series study, including the lack of a control group and the possibility of selection bias. Without a control group it is not possible to distinguish if the changes observed were due to the treatment or inherent to an improvement in the clinical status of patients after discharge. In any case, our data suggest that this kind of intervention might be a valid alternative to increase energy and protein intake. In addition to these, the review of health records showed a lack of data due to a loss of patients at the 12-week follow-up visits, which limited sample size. The subjects included in this study suffered from a variety of chronic diseases and co-morbidities, which caused a loss of an important number of patients due to a worsening in their condition or death before the follow-up visit. Besides, the use of the Barthel Index as the only

measure of functional status without the use of other tools such as the measure of strength (e.g. grip strength) or mobility (e.g. gait speed), constitutes another limitation.

Other diet-based interventions such as increasing the number of meals have not warranted an improvement in energy intake among elderly people²³. Given the small appetite of this kind of patients, diet enrichment seems a feasible nutritional treatment to increase energy and protein intake and meet nutritional goals among elderly patients discharged to home. Besides, in a time of economic constraints and with predicted further cuts in healthcare systems around many European countries, menu enrichment with conventional foods could be a viable, easy and effective intervention in those elderly patients that may not be eligible for oral nutritional supplementation coverage by some national healthcare systems.

Therefore, using small servings of energy and protein dense foods to enrich meals might prove a useful and inexpensive treatment for those elderly patients at risk of or with manifest malnutrition discharge home. We believe that our results justify carrying out prospective studies in elderly patients at risk of malnutrition. It would be valuable to compare the effects of diet enrichment with energy dense foods versus conventional oral nutritional supplementation on nutrient intake and nutritional status. Moreover, achieving improvements in functional status through nutritional therapies will require multi-factorial interventions and specific evaluations that address physical factors.

References

1. Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Med Clin (Barc)* 2012; 139: 502-8.
2. Jensen GL, Mirtallo J, Compher C, Dhaliwal R, Forbes A, Grijalba RF, Hardy G, Kondrup J, Labadarios D, Nyulasi I, Castillo Pineda JC, Waitzberg D. Adult starvation and disease-related malnutrition: a proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the International Consensus Guideline Committee. *Clin Nutr* 2010; 29: 151-3.
3. McMin J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ* 2011; 342: d1732.
4. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clin Nutr* 2008; 27: 5-15.
5. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. *Am J Med* 2007; 120: 748-53.
6. Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging* 2009; 13: 390-4.
7. Neelemaat F, Bosmans JE, Thijs A, Seidell JC, Bokhorst-de van der Schueren MAE van. Post-discharge nutritional support in malnourished elderly individuals improves functional limitations. *J Am Med Dir Assoc* 2011; 12: 295-301.
8. Odlund Olin A, Armyr I, Soop M, Jerstrom S, Classon I, Cederholm T, Ljungren G, Ljungqvist O. Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. *Clin Nutr* 2003; 22: 125-31.
9. Pérez Llamas F, Moregó A, Tóbaruela M, García MD, Santo E, Zamora S. Prevalencia de desnutrición e influencia de la suplementación nutricional oral sobre el estado nutricional en ancianos institucionalizados. *Nutr Hosp* 2011; 26: 1134-40.
10. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, Albarede JL. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999; 15: 116-22.
11. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-5.
12. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr* 1998; 17: 571-8.
13. Sullivan DH, Sun S, Walls RC. Protein-energy undernutrition among elderly hospitalized patients: a prospective study. *JAMA* 1999; 281: 2013-9.
14. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 975-8; quiz 979-80.
15. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson M-M, Conright KC, Lewis C, Tariq S, Morley JE. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 308-13.
16. Silver HJ, Dietrich MS, Castellanos VH. Increased energy density of the home-delivered lunch meal improves 24-hour nutrient intakes in older adults. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 2084-9.
17. Olin AO, Osterberg P, Hådel K, Armyr I, Jerström S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *JPEN* 1996; 20: 93-7.
18. Gall MJ, Grimble GK, Reeve NJ, Thomas SJ. Effect of providing fortified meals and between-meal snacks on energy and protein intake of hospital patients. *Clin Nutr* 1998; 17: 259-64.
19. Lorefält B, Wissing U, Unosson M. Smaller but energy and protein-enriched meals improve energy and nutrient intakes in elderly patients. *J Nutr Health Aging* 2005; 9: 243-7.
20. Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, Allison SP. A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr* 2000; 19: 451-4.
21. Mila R, Abellana R, Padro L, Basulto J, Farran A. High consumption foods and their influence on energy and protein intake in institutionalized older adults. *J Nutr Health Aging* 2012; 16: 115-22.
22. Smoliner C, Norman K, Scheufele R, Hartig W, Pirlich M, Lochs H. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition* 2008; 24: 1139-44.
23. Odlund Olin A, Koochek A, Cederholm T, Ljungqvist O. Minimal effect on energy intake by additional evening meal for frail elderly service flat residents--a pilot study. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 295-301.

OBJECTIU 3

Avaluació d'una intervenció amb leucina lliure combinada amb exercici de resistència progressiva sobre la força muscular i l'estat funcional.

1. Justificació de l'objectiu

Com ja ha estat comentat a la introducció, un dels processos que s'ha relacionat amb la fisiopatologia de la sarcopènia és la disminució en la resposta a l'estímul anabòlic dels aminoàcids i l'exercici(47,48), el que s'ha vingut a anomenar resistència anabòlica(49). No obstant això, alguns estudis han observat que aquesta resistència pot ser superada mitjançant l'augment del contingut de leucina dels àpats, donat que és l'aminoàcid leucina el responsable de l'increment en la síntesi proteica com a resposta a una major disponibilitat d'aminoàcids essencials, independentment d'altres aminoàcids(102). Els estudis en rates i en humans han mostrat com la leucina actua com a senyal estimulador de la síntesi proteica muscular en el mateix grau que la proteïna completa o la barreja d'aminoàcids, en activar diversos factors involucrats en la iniciació de la traducció del mRNA(103,104). Alguns autors han plantejat la hipòtesi que per maximitzar la síntesi de proteïna muscular en persones ancianes, s'ha de superar un "llindar de leucina"(234). Aquest llindar seria diferent entre els adults joves i les persones ancianes. Els estudis en adults joves han demostrat que 1 g de leucina concomitant amb l'exercici de resistència és suficient per estimular la síntesi de proteïna muscular(235,236), però no en les persones ancianes, que requereixen més de 2 g per a estimular la síntesi en la mateixa mesura(237).

Tenint en compte que l'exercici de resistència és considerat el tractament més efectiu i segur per a la millora de la força muscular i la funcionalitat en persones ancianes(75,76), fins i tot en aquelles d'edat més avançada(77), alguns estudis han investigat els efectes de la suplementació amb proteïnes conjuntament amb l'exercici de resistència sobre aquests paràmetres. És encara objecte de controvèrsia si les intervencions basades en exercici de resistència conjuntament amb la suplementació clàssica amb proteïnes en individus amb una ingesta de proteïnes satisfactòria, resulten en un increment de la força muscular o la millora de la funcionalitat en persones ancianes sanes(107,109,238).

Així, d'una banda, les intervencions que incloguin un programa d'exercici de resistència semblen clarament desitjables per a la millora de la força muscular; de l'altra, els efectes de la leucina sobre la força muscular i la funcionalitat són encara objecte de debat, tot i que els seus efectes sobre la millora de la síntesi proteica muscular semblen prometedors. Com s'ha anat detallant al llarg de la introducció,

són precisament els factors com la millora en la força muscular i/o la funcionalitat, i no només la millora en la massa muscular, els que poden ajudar a prevenir la fragilitat física en persones ancianes.

En aquest context, dins de l'objectiu 3, es va plantejar estudiar un grup de persones ancianes amb un grau baix de dependència mitjançant una intervenció multifactorial. Amb aquesta fi, es va avaluar si una intervenció mitjançant la suplementació amb leucina lliure combinada amb exercici de resistència progressiva, produïa guanys sobre la força muscular i millores en l'estat funcional en aquest grup d'individus.

2. Material i mètodes

Per a l'estudi es van cribrar un total de 82 individus en diferents residències d'ancians i centres de dia de l'àrea metropolitana de Barcelona, d'aquests, 30 van poder ser reclutats per a participar en l'estudi. Es van incloure persones majors de 70 anys amb capacitat per a la realització d'exercici físic. Els criteris d'exclusió van ser els següents: insuficiència renal crònica, discapacitat que no permetés la realització d'exercici físic (ex: fractura d'extremitat inferior durant els darrers 6 mesos), seguir un programa d'exercici físic de resistència de manera habitual, seguir una dieta amb restricció de proteïnes, seguir una dieta hipocalòrica per a la pèrdua de pes, necessitat de suplementació nutricional oral o nutrició enteral, necessitat de fàrmacs amb efectes orexigènics i utilització de corticosteroides a llarg termini. Tots els participants van rebre informació oral i escrita sobre les característiques de l'estudi abans de signar el consentiment informat. Els procediments utilitzats compliren amb els estàndards ètics i amb la Declaració d'Hèlsinki de 2008. L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica i Investigació Clínica de l'Hospital Clínic Universitari de Barcelona.

El disseny va ser el d'un estudi aleatoritzat, a doble cec, controlat i amb placebo, amb dos grups d'intervenció paral·lels. Els participants van ser aleatoritzats per blocs de 10 individus i assignats al grup corresponent. A tots els subjectes se'ls va suplementar diàriament amb leucina lliure o un placebo durant les 12 setmanes del període d'intervenció. Durant aquest període, tots els participants van seguir quatre dies a la setmana un programa d'exercici físic adaptat a persones ancianes. Els individus eren valorats per totes les variables d'estudi a escala basal i a les 4 i 12

setmanes de la intervenció.

Els participants varen ser suplementats amb 10 g/dia de leucina (L-Leucina, Nutricia, Liverpool, Regne Unit) o la mateixa quantitat de maltodextrina com a placebo (Maxijul; Nutricia).

En un estudi realitzat per Yang *et al.* es va observar que malgrat que 20 g de proteïna de sèrum lacti permetien superar el "llindar de leucina" i augmentava la taxa de síntesi proteica muscular miofibril·lar en persones ancianes, la ingesta de 40 g de proteïna de sèrum lacti augmentava la taxa de síntesi proteica muscular estimulada per l'exercici en major mesura(237). Donat que 40 g de proteïna de sèrum lacti són equivalents a ≥ 4 g de leucina, en aquest estudi els participants va ingerir 5 g de leucina dues vegades al dia, 60 minuts després dels àpats principals (esmorzar i sopar), administrats mitjançant un sistema de doble cec. Tant el suplement com el placebo eren barrejats amb un saboritzant de llima-llimona (Flavor Sachets; Nutricia) per a amagar el sabor característic de la leucina.

El programa d'exercicis va consistir en tres sessions d'entrenament de resistència progressiva adaptat a persones ancianes i una sessió d'exercicis d'equilibri per setmana, durant les 12 setmanes del període d'intervenció. Cada sessió d'exercici de resistència progressiva s'iniciava amb cinc minuts d'escalfament, 30 minuts d'entrenament de força i cinc minuts de relaxament. La major part d'exercicis s'executaven asseguts o amb l'ús d'una cadira com a sistema de suport. Els participants van iniciar el programa amb dues sessions de familiarització, i en les sessions següents se'ls demanava de completar una sèrie de vuit repeticions per a cada exercici. Quan els exercicis eren executats correctament i sense fatiga important, el nombre de repeticions i sèries s'incrementaven fins que els participants arribaven a dues sèries de 15 repeticions, el que habitualment representava una intensitat del 65% del nombre màxim de repeticions. Els participants realitzaven intervals de descans de 3 minuts entre cada sèrie de repeticions. La rutina d'exercicis estava enfocada principalment a la millora de la força a les extremitats inferiors, pel que aquesta incloïa: esquats en cadira, flexió de genoll, extensions de genoll, extensió del panxell, així com flexions en paret. La rutina d'entrenament d'equilibri incloïa: aixecament lateral de les cames, aixecament cap endarrere de les cames, flexió del maluc i caminar en punta-taló. El programa d'exercicis es va basar en les

recomanacions proporcionades per la *American College of Sports Medicine*(239), essent realitzat sota la supervisió de fisioterapeutes per a assegurar una execució dels exercicis segura, correcta i efectiva.

Com a variable principal de valoració es va utilitzar la força isomètrica de les cames de superació màxima. La valoració es va realitzar amb ambdues cames a 130° de flexió dels genolls mitjançant un dinamòmetre (Baseline® Back-Leg-Chest Dynamometer, Fabrication Enterprises Inc., Elmsford, NY, EEUU). Un investigador ensenyava als participants com realitzar correctament la prova, i posteriorment els individus practicaven i es familiaritzaven amb el dinamòmetre abans de realitzar-la. A cada individu se li donaven tres oportunitats per a arribar al seu màxim de força amb un temps límit de 5 segons per intent, el valor més gran va ser l'utilitzat per a l'anàlisi.

L'estat funcional dels participants es va valorar amb la Bateria de Capacitats Físiques proposada per Ávila-Funes *et al.*(240). Aquesta bateria de proves avalua específicament la funcionalitat en les extremitats inferiors amb quatre proves que inclouen: l'equilibri en un peu, prova de velocitat de la marxa en quatre metres, la capacitat per a aixecar-se d'una cadira cinc vegades i la prova *timed up & go* (TUG) consistent en aixecar-se de la cadira i caminar tres metres d'anada i tornada per tornar a asseure's. Els participants van rebre instruccions per part d'un investigador respecte a com realitzar correctament cada prova, prèviament a l'execució de la mateixa. Els temps d'execució més elevats en la prova d'equilibri en un peu, així com temps més baixos en la resta de proves indicaven una millor funcionalitat. Com a prova de funcionalitat per a les activitats bàsiques de la vida diària es va utilitzar l'Índex de Barthel(233).

L'estat nutricional es va valorar mitjançant el MNA(232). També es van obtenir paràmetres antropomètrics utilitzant tècniques estàndards per a la valoració de la composició corporal, els quals van incloure: pes corporal, alçada, ÍMC, circumferència de la cintura, plec cutani tricípital, àrea muscular del braç i la circumferència del panxell.

La qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) es va valorar mitjançant el qüestionari *36-Item Short Form Health Survey* (SF-36). El SF-36 consisteix en, vuit escales multi-ítem que reflecteixen la QVRS física i mental: deu ítems per la funció

física, que mesura les limitacions en aquest àmbit; quatre ítems per la funció de rol, que mesura les limitacions de rol a causa de la funció física; dos ítems pel dolor corporal, que mesura l'impacte del dolor en les activitats de la vida diària; cinc ítems per la salut general; quatre ítems per la vitalitat, cinc ítems per la salut mental; dos ítems per la funció social; tres ítems per la funció de rol emocional, que mesura les limitacions de rol a causa de la funció emocional i un ítem de transició no utilitzat en els càlculs. Les puntuacions crues són transformades i les puntuacions finals per a cadascuna de les vuit escales van del 0 al 100, que corresponen del pitjor al millor estat. El SF-36 ha estat validat per a la seva utilització en població espanyola(241).

Per a valorar la presència de depressió es va utilitzar la versió abreujada del qüestionari *Geriatric Depression Scale-15*. Aquesta eina de cribratge consisteix en un qüestionari de 15 ítems que permet identificar depressió en persones ancianes, havent estat validat per a ser utilitzada en població espanyola(242). Els individus van ser classificats com: sense depressió (0-5 punts), suggestiu de depressió (6-9 punts) i depressió (> 10 punts).

La ingesta dietètica es va valorar a través de diaris dietètics de tres dies (incloent-hi un dia de cap de setmana) per a cada temps de valoració. Un dels investigadors va instruir els participants en com registrar la ingesta d'aliments i begudes. La ingesta mitjana d'energia i proteïnes es va calcular utilitzant el programari d'anàlisi nutricional ADN (versió 1.0, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona, Catalunya).

L'adherència a la pauta de suplementació i de l'exercici va ser supervisada visualment pel personal d'infermeria i les fisioterapeutes dels centres col·laboradors, respectivament, recollint-se les dades en diaris. La proporció d'adherència al cap de quatre setmanes pel que fa a la suplementació va ser del $0,80 \pm 0,14$ en el grup leucina i del $0,95 \pm 0,05$ en el grup control, l'adherència a l'exercici va ser del $0,98 \pm 0,03$ en el grup leucina i de $0,96 \pm 0,08$ en el grup control.

En l'anàlisi de dades es van descriure les variables contínues com a mitjanes aritmètiques amb els intervals de confiança del 95% o la desviació estàndard, i les variables categòriques com a freqüències. Per a les variables Gaussianes amb mesures repetides al llarg del temps, es va seguir una aproximació de mesures

repetides basades en una versemblança màxima restringida (i.e. models mixtes per a mesures repetides), que va permetre estimar les mitjanes de mínims quadrats ajustats a escala basal i els intervals de confiança del 95%(243); les dades perdudes al cap de dotze setmanes es van assumir com a pèrdues aleatòries i van ser adequadament extrapolades pel model mixt per a mesures repetides. Per a les variables contínues no Gaussianes, es va realitzar la prova de Mann-Whitney-Wilcoxon per a les comparacions entre grups. Els canvis intragrups es van analitzar amb la prova de contrast de Wilcoxon per a dades aparellades. Les variables categòriques es van analitzar amb la prova exacta de Fisher. També es va analitzar la mida de l'efecte per a una millor interpretació de la magnitud de la diferència entre els dos grups d'estudi. L'anàlisi de dades es va realitzar mitjançant l'ús dels programes d'anàlisi estadístic R (versió 3.0.1, The R Foundation for Statistical Computing, Viena, Àustria) i SAS (versió 9.2, SAS Institute Inc., Cary, NC, EEUU). Per a totes les proves es va acceptar una significació estadística amb un nivell de probabilitat del 5%.

3. Resum dels resultats

Es van incloure 30 individus, dels quals 24 van completar el seguiment al cap de 4 setmanes i 11 el seguiment al cap de 12 setmanes. Els motius de la pèrdua de pacients van incloure la manca de tolerància o rebuig a prendre la suplementació, la manca de compliment o dolor a l'exercici, l'empitjorament de l'estat de salut i l'abandonament voluntari. L'anàlisi dels canvis en la força va revelar un possible efecte beneficiós per a aquest paràmetre en el grup leucina en comparació amb el grup control, amb diferències significatives al cap de quatre setmanes i una gran tendència al cap de dotze setmanes d'intervenció. La magnitud de la mida de l'efecte va ser aproximadament de 0,6 en ambdós moments, podent-se considerar moderada. No es varen trobar canvis estadísticament significatius per a la majoria dels resultats que van avaluar l'estat funcional, excepte per a la prova TUG al cap de dotze setmanes. La magnitud de la diferència dels temps de prova entre els grups per a la prova d'aixecar-se de la cadira i la prova TUG a la setmana 12 varen ser -0,558 i -0,732 respectivament, ambdues en un rang d'efecte mitjà. La magnitud de la mida de l'efecte per a la resta de paràmetres funcionals va ser petita; no observant-se tampoc canvis en les activitats bàsiques de la vida diària. De la mateixa manera, no

es varen observar canvis en l'estat nutricional, la mesura de la composició corporal, la QVRS o la valoració de depressió després de quatre i dotze setmanes d'intervenció. Ambdós grups d'estudi van cobrir les seves necessitats energètiques i proteiques.

Effects of free leucine supplementation and resistance training on muscle strength and functional status in older adults: a randomized controlled trial

Joan Trabal¹
Maria Forga¹
Pere Leyes¹
Ferran Torres^{2,3}
Jordi Rubio⁴
Esther Prieto⁵
Andreu Farran-Codina⁶

¹Department of Endocrinology and Nutrition, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ²Biostatistics and Data Management Core Facility, IDIBAPS, Hospital Clínic Universitari de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ³Biostatistics Unit, School of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁴Residencia Ballell Almogavers, Grupo Ballell, Barcelona, Catalonia, Spain; ⁵Centre de Rehabilitació, Fundació Amiba, Badalona, Catalonia, Spain; ⁶Department of Nutrition and Food Science, Faculty of Pharmacy, Universitat de Barcelona, Barcelona, Catalonia, Spain

Correspondence: Joan Trabal
Unitat de Nutrició i Dietètica Clínica,
Servei d'Endocrinologia i Nutrició,
Hospital Clínic Universitari de Barcelona,
Villarroel, 170, 08036, Barcelona,
Catalonia, Spain
Tel +34 93 227 5400 ext 3424
Fax +34 93 227 5454
Email joantrabal@gmail.com

Objective: To assess the effect of free leucine supplementation combined with resistance training versus resistance training only on muscle strength and functional status in older adults.

Methods: This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study with two intervention groups. Thirty older adults were randomly assigned to receive either 10 g leucine/day (leucine group [LG], n=15) or a placebo (control group [CG], n=15), plus resistance training over a 12-week period. Maximal overcoming isometric leg strength, functional status, nutritional status, body composition, health-related quality of life, depression, and dietary intake were assessed at 4 and 12 weeks. Missing data at 12 weeks were handled using mixed models for repeated measurements for data imputation.

Results: Twenty-four subjects completed the 4-week assessment and eleven completed the 12-week intervention. Clinically significant gains were found in isometric leg strength at both assessment time points. Analysis of the effect size also showed how participants in LG outperformed those in CG for chair stands and the timed up and go test. No significant changes were observed for the rest of the outcomes.

Conclusion: Our combined analysis showed moderate changes in isometric leg muscle strength and certain components of functional status. The magnitude of changes found on these outcomes should be qualified as a positive effect of the concomitant intervention.

Keywords: aged, elderly, strength training, amino acid, functionality

Introduction

Sarcopenia is one of the main causes for an increased risk of physical disability and poor quality of life.¹ The reduction in functional capacity that is derived from the loss of muscle strength may result in increased dependency, hospitalization, and institutionalization,² and is a likely progression to physical frailty.³

One of the processes involved in the pathophysiology of sarcopenia seems to be disruption in the regulation of muscle protein turnover.⁴ Several studies have shown how aged muscle is less responsive to the anabolic stimuli of amino acids and exercise,^{5,6} a concept now commonly referred to as anabolic resistance.⁷ However, some studies have observed that this resistance can be overcome by increasing the leucine content of meals,⁸ since the enhanced response in protein synthesis to greater amino acid availability is mainly produced by leucine independently of other amino acids.⁹ It has been hypothesized that to maximize muscle protein synthesis in older adults, a “leucine threshold” must be surpassed.¹⁰ This threshold would differ between young

and older adults. Studies in young adults have shown that 1 g of leucine concomitant with resistance exercise is enough to stimulate muscle protein synthesis.^{11,12} On the other hand, older adults would require over 2 g of leucine to stimulate muscle protein synthesis to the same extent.¹³

Given the fact that resistance training is still considered the most effective and safe treatment for improving muscle strength and function in older adults,^{14,15} even at a very advanced age,¹⁶ some studies investigated the effects of protein supplementation and resistance training on these outcomes. However, the results of interventions based on resistance training and classical protein supplementation in subjects with sufficient protein intake are still controversial.^{17–19}

Thus, engaging in a program of resistance training seems clearly desirable for ameliorating muscle strength, and while the effects of leucine on improving muscle protein synthesis seem promising, its effects on muscle strength and functionality are still under discussion. Very few studies have investigated the effects of a combined intervention with high leucine supplementation and resistance exercise on outcomes such as strength or functionality in older people.

Therefore, the aim of this study was to assess the effects of an intervention with free leucine supplementation combined with resistance training on muscle strength and functional status in older adults.

Methods

Subjects

From December 2009 to December 2012, a total of 82 older adults over 70 years of age were screened for inclusion criteria in different nursing homes and adult day care centers within the Barcelona metropolitan area; of these, 30 subjects were recruited to participate in the study. The exclusion criteria were: chronic kidney disease, a disability that did not allow the practice of exercise (eg, a fractured limb during the last 6 months), performing resistance training on a regular basis, dietary protein restriction, following a low-calorie diet for weight loss, the need for oral nutritional supplementation or enteral nutrition, the need for drugs with orexigenic or anabolic effects, and long-term use of corticosteroids. Figure 1 illustrates the subject screening process, randomization to treatments, and time points of assessment over the course of the 12-week intervention. All subjects were given oral

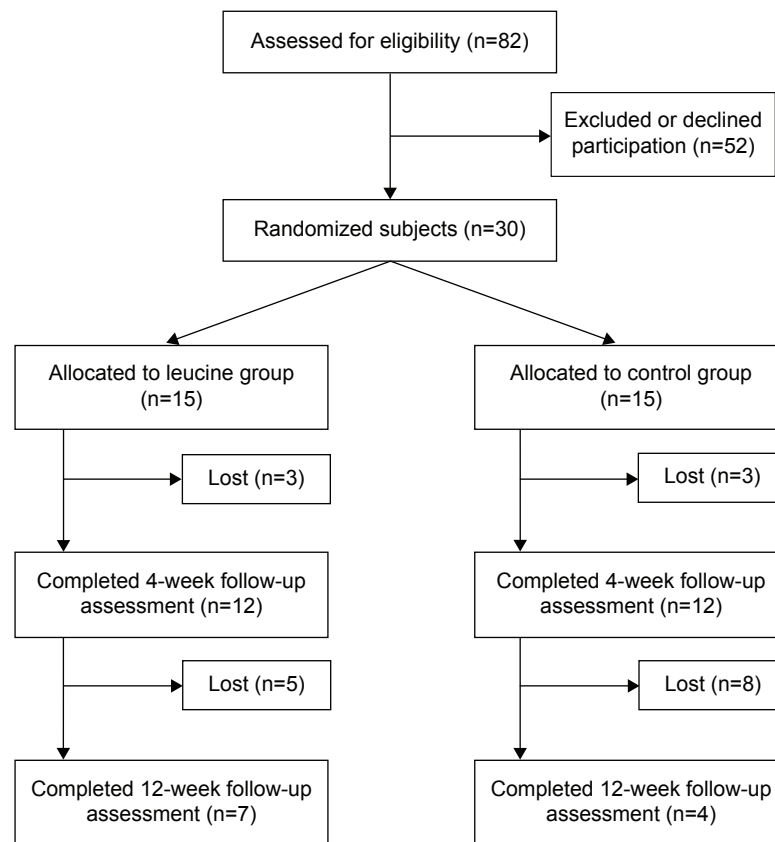


Figure 1 Flowchart of study groups at different time points.

Note: Subject dropout is reported as “lost”.

and written information about the nature of the study before a signed informed consent was obtained. The procedures used were in accordance with ethical standards and with the 2008 Helsinki Declaration. Study approval was granted by the Ethics Committee of Clinical Research of the Hospital Clínic Universitari de Barcelona.

Study design

This was a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel study with two intervention groups. Participants were randomized by blocks of ten subjects and assigned to their respective groups. Subjects were supplemented daily with free leucine or placebo during a 12-week intervention period. Throughout this period, all participants followed an adapted exercise program for older adults 4 days a week. Participants were assessed for all variables at baseline and after 4 and 12 weeks of intervention.

Supplementation

Subjects were supplemented either with 10 g/day of leucine (L-Leucine; Nutricia, Liverpool, UK) or the same amount of maltodextrin as a placebo (Maxijul; Nutricia). A study by Yang et al found that although 20 g of whey protein was capable of surpassing the “leucine threshold” and increased rates of myofibrillar muscle protein synthesis in older adults, the ingestion of 40 g of whey protein increased exercise-stimulated rates of muscle protein synthesis to an even greater extent.¹³ Since 40 g of whey protein is equivalent to ≥ 4 g of leucine, in our study, participants ingested 5 g twice a day, 60 minutes after the main meals (lunch and dinner), provided in a double-blinded manner. Both supplement and placebo were accompanied with a lemon and lime flavor (Flavor Sachets; Nutricia) to disguise the characteristic taste of leucine.

Exercise program

The exercise program consisted of three sessions of progressive resistance training adapted for older adults and one session of balance exercises per week during the 12-week period of intervention. Each progressive resistance session started with a 5-minute warm-up, 30 minutes of strength training, and 5 minutes of cool down. Most of the exercises were executed while seated or with the use of a chair as a support aid. Participants started with two sessions of familiarization and in the next sessions, were instructed to complete one set of eight repetitions of each exercise. When exercises were properly executed without significant fatigue, the number of repetitions and sets were increased until the participants achieved two sets of 15 repetitions, which usually

represented an intensity of 65% of the maximum number of repetitions. There were rest intervals of 3 minutes between each set of repetitions. The exercise routine was mainly focused on improving strength in the lower extremities; it included chair squats, leg curls, leg extensions, toe stands, as well as wall push-ups. Balance training routines included side leg raises, back leg raises, hip flexions, and walking heel to toe. The exercise program was based on the recommendations given by the American College of Sports Medicine²⁰ and was conducted under the supervision of physiotherapists to ensure that the exercises were carried out safely and effectively.

Muscle strength

Maximal overcoming isometric leg strength was used as the primary outcome measure. Assessment was performed with both legs at 130° leg flexion and measured with a dynamometer (Baseline® Back-Leg-Chest Dynamometer; Fabrication Enterprises Inc., Elmsford, NY, USA). A demonstration was carried out by one of the researchers on how to properly execute the test; participants also familiarized and pre-tested the dynamometer before performing the test. Subjects were given up to three attempts to achieve their maximal strength, with a time limit of 5 seconds per attempt; the highest value was taken for analysis.

Functional status

The functional status of patients was assessed using the physical performance battery (PPB) proposed by Avila-Funes et al.²¹ The PPB specifically assesses lower extremity function with four tests, including a standing balance test, a 4 m walking speed test, the ability to rise from a chair five times, and the timed up and go (TUG) test. Participants were instructed by one of the researchers on how to properly perform each test before the test was executed. Higher times on the standing balance test and lower times on the remaining tests indicate better function. The Barthel Index was also used as a measure of functionality.²² This tool assesses the activities of daily living of individuals on a scale ranging from 0 to 100 points. Low scores indicate high dependency and high scores show a more or less intact ability to care for oneself.

Nutritional status and body composition

The Mini Nutritional Assessment (MNA) was used to assess nutritional status.²³ Subjects were classified as being of normal nutritional status (>24 points), at risk of malnutrition (17–23.5 points), or malnourished (<17 points). Anthropometric parameters were obtained by a trained researcher using standard techniques, including: body weight, height,

body mass index (BMI), waist circumference, triceps skin fold, mid-upper arm muscle area (MUAMA), and calf circumference.

Health-related quality of life

The 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) questionnaire was used to assess health-related quality of life (HRQOL). The SF-36 consists of eight multi-item scales reflecting physical and mental HRQOL: ten items for physical function (PF), which measures limitation in PF; four items for role physical, which measures role limitations due to PF; two items for bodily pain, measuring the impact of pain on daily activities; five items for general health; four items for vitality; five items for mental health; two items for social function; three items for role emotional, measuring role limitations due to emotional function; and one transition item not used in the calculation. The raw scores were transformed; the final scores for each of the eight items range from 0 to 100, with 0 signifying the worst status and 100 signifying the best status. The SF-36 has been validated for use within a Spanish population.²⁴

Depression assessment

The short form of the Geriatric Depression Scale (GDS-15) was used to assess the presence of depression. This screening tool is a 15-item questionnaire that helps to identify depression in older adults, and has been validated for use within a Spanish population.²⁵ Subjects were classified as having no depression (0–5 points), being suggestive of depression (6–9 points), and having depression (>10 points).

Dietary intake

Food intake was assessed with the use of 3-day food records (including a weekend day) at every time point; subjects were previously instructed by a dietitian on how to record food and beverage intake. Mean total energy and protein intakes were calculated using the software ADN (v1.0; Faculty of Pharmacy, Universitat de Barcelona, Catalonia, Spain).

Supplementation and exercise compliance

Supplement intake and exercise compliance were visually supervised by nursing staff and physiotherapists, respectively. Daily compliance records for supplementation and exercise were obtained. The ratio of supplement compliance at the 4-week follow-up assessment was 0.80 ± 0.14 in the leucine group (LG) and 0.95 ± 0.05 in the control group (CG); exercise compliance was 0.98 ± 0.03 in LG and 0.96 ± 0.08 in CG.

Data analysis

Continuous variables were described as means and 95% confidence intervals (CIs) or standard deviation, and categorical variables as frequencies or otherwise specified. For Gaussian variables repeatedly measured over time, a restricted maximum likelihood-based repeated measures approach (ie, mixed models for repeated measurements [MMRM]) was applied to estimate baseline-adjusted least square means and 95% CI;²⁶ missing data at 12 weeks were assumed to be missing at random and were adequately extrapolated by the MMRM model. For non-Gaussian continuous variables, the Mann–Whitney–Wilcoxon test was performed for between-group comparisons. Within-group baseline changes were analyzed with the Wilcoxon signed-rank test for paired data. Categorical variables were analyzed using Fisher's exact test. We also report the effect size for a better interpretation of the magnitude of the difference between the study groups. Data analysis was performed with the use of the statistical analysis software R (v3.0.1; The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) and SAS (v9.2; SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). For all statistics, significance was set at the 5% two-sided level.

Results

Patient characteristics

Twenty-four of the 30 included subjects (16 women and eight men) completed the 4-week follow-up assessment, and only eleven subjects from the original sample completed the 12-week intervention. Figure 1 shows the loss of participants during the study period. Subjects dropped out due to the following circumstances: in LG, seven subjects did not tolerate the supplement and one mentioned physical pain due to exercise; in CG, four subjects refused to take the established amount of supplement, four developed a major health problem, two did not comply with the exercise program, one mentioned physical pain due to exercise, and one voluntarily dropped out of the study without a specific reason.

Baseline characteristics for the 24 subjects are shown in Table 1. There were no between-group differences for all variables at baseline between the completer sample and the initial sample of 30 patients.

Muscle strength

Table 2 shows the changes for maximal overcoming isometric leg strength over the study period. Analysis of changes in strength revealed a possible beneficial effect for this outcome in LG when compared to CG at both time

Table 1 Baseline characteristics of participants

	Control (n=12)	Leucine (n=12)
Age (years)	84±4	85±8
Dynamometry (kg)	27.5±15.7	29.9±25.3
Standing balance (seconds)	1.7±1.7	4.4±7.5
4 m walk (seconds)	5.0±1.2	5.8±1.8
Chair stands (seconds)	14.9±3.9	20.8±8.2
Timed up and go (seconds)	16.9±6.1	18.2±5.5
Barthel Index	90±12	87±15
Weight (kg)	62.9±15.4	64.6±9.4
BMI (kg/m ²)	26.0±5.2	26.6±4.4
Triceps skinfold (mm)	20.3±8.3	21.7±6.2
MUAMA (mm)	21.6±3.3	20.8±2.4
Calf circumference (mm)	33.4±4.2	33.3±2.6
Waist circumference (cm)	96.3±15	97.5±8
MNA	23.5±5	24.0±3
Barthel Index	90.4±12	87.1±15
GDS	5.0±3.5	5.4±2.8
Energy requirements (kcal)	1,489±328	1,560±300
Protein requirements (g)	64±16	67±9
Energy intake (kcal)	1,574±200	1,694±257
Protein intake (g)	76±12	81±6

Note: All values are means ± standard deviations.

Abbreviations: BMI, body mass index; GDS, Geriatric Depression Scale; MNA, Mini Nutritional Assessment; MUAMA, mid-upper arm muscle area.

points of assessment. The magnitude of the effect size was approximately 0.6 at both time points of assessment, which can be interpreted as if the average participant in LG scored higher than 73% of the score for a participant in CG that was initially equivalent.

Functional status

The results of the intervention on the four tests that assess functional status can be seen in Table 2. No statistically significant changes were found for most of the outcomes that assessed functional status, except for the TUG test at 12 weeks. The magnitude of the difference of test times between groups for the chair stands and the TUG test at 12 weeks was -0.558 and -0.732 , respectively, both in the range of having a medium effect. The effect size for the rest of the functional tests was below 0.5 for both groups, which can be considered a small change. Barthel Index scores were over 90 in both groups at both assessment time points (data not shown).

Nutritional status and body composition

Table 3 shows the changes for body composition and nutritional status of participants. No significant changes were found for most of the body composition outcomes. Although the analysis showed statistically significant changes for

the MUAMA, the clinical significance of those changes is negligible and should not be taken into consideration. The nutritional status of participants according to MNA remained stable throughout the intervention.

Health-related quality of life and depression assessment

Figure 2 shows the results of the intervention on HRQOL. There were no differences between groups for all domains of HRQOL throughout the intervention. Similarly, the analysis of the GDS-15 scores did not find any significant changes on this outcome (data not shown).

Dietary intake

Nutritional analysis did not show any between-group differences for energy or protein intake (Table 3). Energy intake remained unchanged in both groups. A 16% increase in protein intake was observed at 4 weeks only for CG compared to baseline ($P=0.014$). Both groups fulfilled their energy and protein requirements. At baseline, daily protein intake averaged 1.25 g/kg/day and 1.20 g/kg/day for LG and CG, respectively. At the first follow-up, this increased to 1.28 g/kg/day in LG and 1.4 g/kg/day in CG.

Discussion

Our study aimed to assess the effects of an intervention with free leucine supplementation combined with resistance training on muscle strength and functional status in older adults. The results of our study suggest a moderate beneficial effect of the intervention on muscle strength and certain components of functional status.

Previous studies have observed that increasing the leucine content of a meal increases the postprandial muscle protein synthetic response in older adults.^{8,9,27} Moreover, short-term leucine supplementation studies in rats have shown how this amino acid improves strength recovery after a lesion or a period of immobilization.^{28,29} Therefore, some authors have suggested that long-term leucine supplementation during main meals might help to increase muscle mass and strength in older people.³⁰ Although previous longitudinal studies with leucine supplementation in older adults have not found increases in muscle mass or strength,^{31,32} these studies did not concomitantly use leucine supplementation with resistance training. Therefore, to our knowledge, this is the first randomized controlled trial that has combined high doses of free leucine supplementation and resistance training to assess its effects on muscle strength and functional status in older adults.

Table 2 Muscle strength and functional status of participants

	Baseline	Adjusted baseline difference at 4 weeks	Adjusted baseline difference at 12 weeks
Leg strength (kg)			
Leucine	29.942 (6.226) [17.227, 42.657]	9.971 (1.488) [6.605, 13.338]	12.482 (1.824) [8.355, 16.609]
Control	27.508 (6.226) [14.793, 40.223]	5.032 (1.490) [1.663, 8.402]	6.007 (2.307) [0.789, 11.226]
Differences	—	4.939 (2.107) [0.172, 9.705], P=0.044	6.475 (2.951) [-0.200, 13.149], P=0.056
Effect size*	—	0.677	0.633
Standing balance (seconds)			
Leucine	4.358 (1.731) [0.822, 7.895]	1.698 (0.881) [-0.294, 3.691]	1.698 (0.900) [-0.338, 3.733]
Control	1.717 (1.731) [-1.820, 5.253]	0.610 (0.887) [-1.396, 2.617]	2.428 (0.939) [0.304, 4.551]
Differences	—	1.088 (1.269) [-1.782, 3.958], P=0.414	-0.730 (1.319) [-3.714, 2.254], P=0.594
Effect size*	—	0.247	-0.160
4 m walk (seconds)			
Leucine	5.775 (0.420) [4.918, 6.632]	-0.621 (0.268) [-1.227, -0.014]	-0.995 (0.289) [-1.649, -0.340]
Control	4.950 (0.420) [4.093, 5.807]	-0.240 (0.267) [-0.844, 0.363]	-0.315 (0.326) [-1.052, 0.422]
Differences	—	-0.380 (0.385) [-1.252, 0.491], P=0.349	-0.680 (0.441) [-1.676, 0.317], P=0.157
Effect size*	—	-0.285	-0.445
Chair stands (seconds)			
Leucine	20.845 (1.632) [17.491, 24.199]	-3.578 (0.775) [-5.331, -1.825]	-5.150 (1.010) [-7.434, -2.866]
Control	14.922 (1.804) [11.214, 18.630]	-2.830 (0.899) [-4.864, -0.795]	-1.924 (1.284) [-4.830, 0.981]
Differences	—	-0.748 (1.216) [-3.499, 2.002], P=0.554	-3.226 (1.669) [-7.001, 0.550], P=0.085
Effect size*	—	-0.178	-0.558
Timed up and go (seconds)			
Leucine	18.158 (1.620) [14.849, 21.467]	-3.139 (0.709) [-4.742, -1.535]	-3.541 (0.738) [-5.210, -1.872]
Control	16.875 (1.620) [13.566, 20.184]	-1.251 (0.709) [-2.856, 0.353]	-0.796 (0.788) [-2.578, 0.987]
Differences	—	-1.887 (1.006) [-4.163, 0.388], P=0.093	-2.745 (1.083) [-5.195, -0.296], P=0.032
Effect size*	—	-0.542	-0.732

Notes: Values are least square means, (standard error of the mean), and [95% confidence interval]. *The effect size is the treatment effect difference divided by its standard deviation.

Table 3 Body composition, nutritional status according to MNA score, and dietary intake

	Baseline	Adjusted baseline difference at 4 weeks	Adjusted baseline difference at 12 weeks
Weight (kg)			
Leucine	64.625 (3.692) [56.987, 72.263]	0.634 (0.525) [-0.459, 1.726]	0.571 (0.595) [-0.666, 1.808]
Control	62.875 (3.692) [55.237, 70.513]	-0.226 (0.528) [-1.324, 0.872]	-0.228 (0.630) [-1.538, 1.083]
Differences	-	0.859 (0.745) [-0.690, 2.408], P=0.262	0.799 (0.866) [-1.003, 2.600], P=0.367
BMI (kg/m²)			
Leucine	26.600 (1.395) [23.714, 29.486]	0.317 (0.205) [-0.110, 0.744]	0.377 (0.228) [-0.098, 0.851]
Control	26.033 (1.395) [23.147, 28.920]	-0.060 (0.206) [-0.488, 0.369]	-0.072 (0.238) [-0.568, 0.424]
Differences	-	0.376 (0.291) [-0.229, 0.981], P=0.210	0.449 (0.330) [-0.238, 1.135], P=0.188
Triceps skin fold (mm)			
Leucine	21.717 (2.117) [17.338, 26.095]	-0.016 (0.116) [-0.258, 0.225]	-0.022 (0.345) [-0.739, 0.695]
Control	20.325 (2.117) [15.946, 24.704]	0.170 (0.116) [-0.071, 0.411]	-0.213 (0.394) [-1.032, 0.605]
Differences	-	-0.186 (0.164) [-0.528, 0.155], P=0.269	0.191 (0.523) [-0.896, 1.279], P=0.718
MUAMA (mm)			
Leucine	20.767 (0.844) [19.021, 22.513]	-0.016 (0.076) [-0.175, 0.143]	0.396 (0.174) [0.033, 0.758]
Control	21.583 (0.844) [19.837, 23.329]	-0.083 (0.075) [-0.240, 0.074]	-0.486 (0.185) [-0.871, -0.101]
Differences	-	0.067 (0.107) [-0.156, 0.290], P=0.541	0.882 (0.252) [0.358, 1.407], P=0.002
Calf circumference (mm)			
Leucine	33.325 (1.011) [31.233, 35.417]	0.197 (0.108) [-0.029, 0.422]	0.203 (0.102) [-0.009, 0.415]
Control	33.433 (1.011) [31.341, 35.525]	0.140 (0.108) [-0.085, 0.366]	-0.094 (0.118) [-0.340, 0.152]
Differences	-	0.057 (0.153) [-0.262, 0.375], P=0.716	0.297 (0.156) [-0.028, 0.622], P=0.071
Waist circumference (cm)			
Leucine	97.500 (3.521) [90.215, 104.78]	1.096 (0.876) [-0.726, 2.918]	1.122 (1.484) [-1.964, 4.207]
Control	96.333 (3.521) [89.049, 103.62]	0.562 (0.877) [-1.261, 2.385]	0.293 (1.736) [-3.318, 3.904]
Differences	-	0.534 (1.240) [-2.045, 3.113], P=0.671	0.828 (2.284) [-3.921, 5.578], P=0.721
MNA			
Leucine	24.000 (1.126) [21.670, 26.330]	1.099 (0.429) [0.207, 1.991]	1.455 (0.974) [-0.570, 3.481]
Control	23.500 (1.126) [21.170, 25.830]	0.461 (0.431) [-0.434, 1.357]	1.053 (1.243) [-1.532, 3.637]
Differences	-	0.638 (0.608) [-0.627, 1.902], P=0.306	0.403 (1.579) [-2.882, 3.687], P=0.801
Energy intake (kcal)			
Leucine	1,693.6 (66.473) [1,556.1, 1,831.1]	32.866 (36.369) [-42.77, 108.50]	-2.872 (49.357) [-105.5, 99.771]
Control	1,574.0 (66.473) [1,436.5, 1,711.5]	87.443 (36.701) [11.119, 163.77]	94.155 (64.242) [-39.44, 227.75]
Differences	-	-54.58 (52.274) [-163.3, 54.133], P=0.308	-97.03 (83.650) [-271.0, 76.932], P=0.259
Protein intake (g)			
Leucine	81.250 (2.537) [76.069, 86.431]	4.404 (2.247) [-0.678, 9.486]	-2.905 (2.694) [-9.000, 3.189]
Control	76.000 (2.537) [70.819, 81.181]	10.123 (2.255) [5.022, 15.223]	1.056 (3.353) [-6.528, 8.641]
Differences	-	-5.718 (3.244) [-13.06, 1.62], P=0.112	-3.962 (4.415) [-13.95, 6.026], P=0.393

Notes: Values are least square means, (standard error of the mean), and [95% confidence interval].

Abbreviations: BMI, body mass index; MNA, Mini Nutritional Assessment; MUAMA, mid-upper arm muscle area.

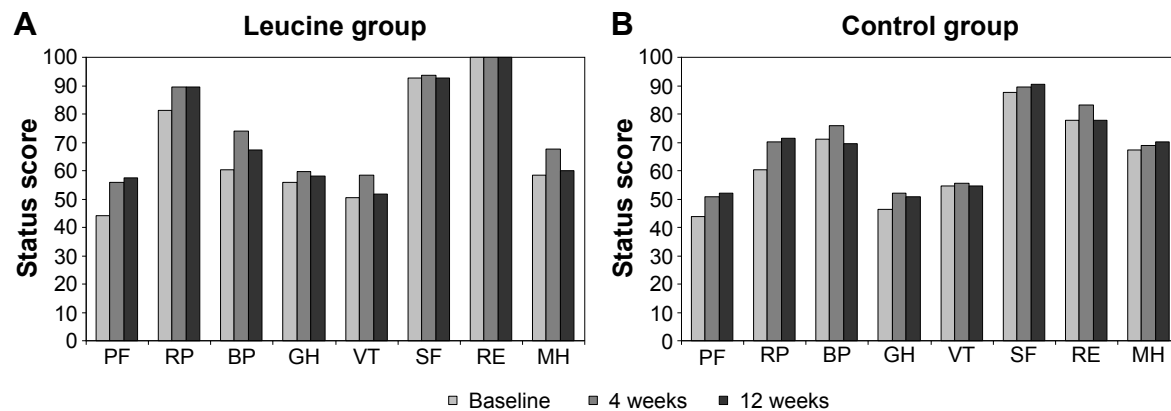


Figure 2 Health-related quality of life according to the SF-36 questionnaire.

Notes: Health-related quality of life intra-group scores for both groups of study (A, B). The PF domain shows an increase >25% in the leucine group after the intervention, that increase in the control group was 16%.

Abbreviations: BP, bodily pain; GH, general health; MH, mental health; PF, physical function; RE, role emotional; RP, role physical; SF, social function; SF-36, 36-Item Short-Form Health Survey; VT, vitality.

Muscle strength and functional status

In the present study, we observed substantial gains in leg muscle strength during both time points of assessment for LG compared to CG. Although this outcome did not reach the established limit for statistical significance at 12 weeks, between-group differences should be considered clinically significant. Further, given that effect sizes at both time points were of moderate magnitude, these changes are noteworthy. Regarding functionality, only one of the four functional tests, the TUG test, showed a statistically significant difference. Nevertheless, when looking to the magnitude of changes, the supplemented group moderately outperformed the placebo group in the TUG and the chair stands tests. The effect sizes for the standing balance and 4 m walking test were small. These differences in magnitude between functional tests could be explained by the fact that the standing balance and 4 m walking test do not rely on strength in the lower extremities as much as the chair stands and the TUG test.

Previous studies conducted in older adults with resistance training and amino acid supplementation have not been able to demonstrate significant effects regarding gains in muscle strength and functional status. In a study by Godard et al, 12 g of essential amino acids (EAA) plus carbohydrates were given daily during a 12-week resistance training program three times a week in older men. Although the intervention increased muscle strength in the experimental and control groups (both with resistance training) compared to baseline, no between-group differences were found.³³ In a more recent study by Kim et al, after a 12-week intervention that included strengthening, balance, and gait training twice a week plus 6 g/day of EAA supplementation in sarcopenic women, there

were improvements in leg extension strength and walking speed, compared to baseline. However, between-group comparisons did not reveal differences in strength or functional outcomes between the EAA + resistance training group and the resistance training only or EAA only groups.³⁴

In studies with resistance training in young people, improvements in muscle strength were seen with 4 g of free leucine/day,³⁵ but not with 30 g EAA/day supplementation.³⁶ Similarly, in a study consisting of 28 days of bed rest in young individuals, muscle strength improved after 14 days of resistance training, but the addition of 15 g/day of EAA supplementation did not result in greater gains.³⁷

A long known effect of resistance training is the neural adaptations that it produces in skeletal muscle after only a few weeks of training, with an absence of significant hypertrophy.³⁸ Although the significant improvements found in muscle strength and some functional parameters could be related to this effect, it has to be taken into account that these improvements should also be present in CG. Therefore, we can hypothesize that some other muscular adaptations that might help to explain these differences could be attributed to leucine.²⁹

Different factors could contribute to the contradictory results found between the cited literature and our results. One possible factor might be the amino acid formulation of the supplements and their leucine content. Leucine acts as a key trigger for postprandial stimulation of muscle protein synthesis and it appears that there is a stepwise increase of synthesis when blood leucine concentration rises after absorption.¹³ The EAA formulations used in the studies with older adults by Godard et al and Kim et al provided 2.24 g and 2.52 g of leucine/day, respectively.^{33,34} In the studies with

young individuals, 5.7 g,³⁶ 4 g,³⁵ and 2.8 g³⁷ of leucine/day were provided. In our study, we provided 10 g leucine/day, and although the compliance reduced the mean intake to 8 g/day, it was still higher than any of the cited studies. Only one long-term study in older adults provided similar doses of leucine (7.5 g/day), without changes in skeletal muscle mass or strength when compared to placebo, although the intervention did not include resistance training.³¹ Therefore, we believe that these high doses of leucine supplementation helped to maximize the anabolic stimulus elicited by resistance training. Another proposed factor could be amino acid kinetics, since free leucine absorption is faster than the absorption of amino acids released after gastric emptying and protein digestion in the small intestine, and thus produces its anabolic stimulating effects long before there is enough availability of dietary amino acids.³⁹ The cited studies had different patterns of intake for the amino acid supplementation; in three studies, EAA intake was immediately after the training session or with meals;^{33,35,36} in one study, 5 minutes before exercise;³⁷ and in another study, was not specified.³⁴ In our study, we tried to address this issue by delaying the time of leucine ingestion after the main meals. Moreover, we chose to group leucine intake into two meals, since in Spain, most of the daily protein intake is evenly distributed over lunch and dinner.

Nutritional status and body composition

Neither nutritional status nor body composition significantly changed over the duration of the intervention. This is to be expected in a short intervention in subjects that mostly had good nutritional status. Regarding body composition, it has been shown that a minimum of 6 weeks of supplementation and exercise are needed to observe measurable increases in muscle mass.⁴⁰ Further, anthropometry is a low sensitivity tool to detect changes in certain aspects of body composition; the setting of our study did not allow for more sensitive methods such as dual-energy X-ray absorptiometry.

Health-related quality of life and depression assessment

Likewise, neither HRQOL nor depression were affected by the intervention. It is reasonable to think that the lack of differences in PF between groups can be attributed to a lower sensitivity of the HRQOL questionnaire compared to a battery performance test specifically designed to measure changes in functional status. Nevertheless, previous resistance training studies in older adults have not found changes

in HRQOL or depression assessed with the SF-36 and the GDS-15 questionnaire.^{41,42}

Dietary intake

Regarding food intake, LG and CG fulfilled energy requirements and protein intake was in accordance with recent recommendations for older adults in both groups.⁴³ Therefore, we consider it irrelevant that increased protein intake was found at 4 weeks in CG, as LG was the group that experienced a greater effect on muscle strength.

Limitations of the study

The main limitation of the study is the loss to follow-up, with a considerable reduction in sample size during the study period, which limited sensitivity for detecting statistically significant changes. On one hand, we tried to minimize this limitation with data imputation analysis for missing data at 12 weeks. However, our results need to be carefully interpreted because no statistical method can meet the consequent uncertainty about the treatment effect and guarantee results free of bias. On the other hand, we analyzed the effect size of the main outcomes, which allows us to transform abstract statistical significance testing to concrete measures of difference. Since statistical significance is highly dependent on sample size, we believe that the results provided by the effect size analysis provide a better understanding of the real effect of the intervention on leg strength and functional status. Recruiting problems and loss of participants can be attributed to different causes; one of these causes is the difficulty of studying older adults, as has been previously reported.⁴⁴ Some individuals did not understand the importance of complying with the intervention, whether it was the supplementation or the exercise training, which represented a breach of the study protocol and resulted in exclusion. Also, the advanced age of the studied sample caused some participants to dropout before the end of the intervention due to health issues or problems with the exercise program. It should also be noted that all the discontinuations due to problems with the supplement occurred in LG. Although both supplements were blinded with the use of flavoring, the number of participants that did not tolerate the free leucine supplement was important. This leads us to believe that free leucine might not be a valid approach beyond the research setting; leucine-rich proteins (eg, whey protein) may be more tolerable in the clinical practice. The lack of a sedentary control group receiving leucine might also constitute a limitation of the study, since it did not allow us to observe if leucine alone would have had any positive effects. Although, as it has been previously

pointed out, studies using leucine supplementation alone have not found any significant effects on muscle strength in older adults.

Conclusion

In our study, we observed moderate changes in isometric leg muscle strength, as well as the chair stand and TUG tests. The magnitude of changes found on these outcomes should be qualified as a positive effect, even though some results did not achieve statistical significance. More efforts should be made to study the effect of nutritional interventions with amino acids alongside resistance or power training on muscle strength and functional status in older adults, with larger samples that may allow for generalization of results. Although the study of gains in muscle mass is still relevant, only the assessment of crucial outcomes such as muscle strength and functional status will address clinical problems like the increased dependency that many older adults experience. We can hypothesize that malnourished individuals, frail older adults, or older patients that suffer long periods of bed rest may benefit from long-term interventions with leucine-rich supplementation and resistance training. A great effort and proper planning will be essential to overcome the challenges that the study of undernourished and/or frail populations might represent.

Acknowledgments

We are especially grateful for the cooperation of the subjects that made this study possible. We also want to particularly thank the generous collaboration of the physiotherapists that made possible the high exercise compliance, as well as the rest of the teams of Residencias Ballezol and Fundació Amiba Badalona: Jorgina Martin, Joaquina Olm, Aida Hernanz, Sergi Garcia, Maria Berenguer, Martina Muñoz, Cristina Sanguino, Ana Leon, Coral Fernandez, and Marta Toledano. We finally thank Nutricia Advanced Medical Nutrition, for their generous collaboration, supplying us with the study supplementation. The authors declare that no sources of funding were received for this study.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–423.
- Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(3):271–276.
- Pel-Littel RE, Schuurmans MJ, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Frailty: defining and measuring of a concept. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(4):390–394.
- Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(12):4481–4490.
- Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J*. 2005;19(3):422–424.
- Kumar V, Selby A, Rankin D, et al. Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J Physiol*. 2009;587(Pt 1):211–217.
- Rennie MJ. Anabolic resistance: the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009;34(3):377–381.
- Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol*. 2006;291(2):E381–E387.
- Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol*. 2006;575(Pt 1):305–315.
- Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: interventions to counteract the “anabolic resistance” of ageing. *Nutr Metab (Lond)*. 2011;8(1):68.
- Tang JE, Manolagos JJ, Kujbida GW, Lysecki PJ, Moore DR, Phillips SM. Minimal whey protein with carbohydrate stimulates muscle protein synthesis following resistance exercise in trained young men. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007;32(6):1132–1138.
- Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(1):161–168.
- Yang Y, Breen L, Burd NA, et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr*. 2012;108(10):1780–1788.
- Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2010;9(3):226–237.
- Liu C-J, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002759.
- Kryger AI, Andersen JL. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. *Scand J Med Sci Sports*. 2007;17(4):422–430.
- Leenders M, Verdijk LB, Van der Hoeven L, et al. Protein supplementation during resistance-type exercise training in the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 2013;45(3):542–552.
- Verdijk LB, Jonkers RAM, Gleeson BG, et al. Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):608–616.
- Bemben MG, Witten MS, Carter JM, Eliot KA, Knehans AW, Bemben DA. The effects of supplementation with creatine and protein on muscle strength following a traditional resistance training program in middle-aged and older men. *J Nutr Health Aging*. 2010;14(2):155–159.
- American College of Sports Medicine; Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh MA, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1510–1530.
- Avila-Funes JA, Gray-Donald K, Payette H. Medición de las capacidades físicas de adultos mayores de Quebec: un análisis secundario del estudio NuAge [Measurement of physical capacities in the elderly: a secondary analysis of the Quebec longitudinal study NuAge]. *Salud Publica Mex*. 2006;48(6):446–454. Spanish.

22. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J*. 1965;14:61–65.
23. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition*. 1999;15(2):116–122.
24. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos [The Spanish version of the SF-36 Health Survey (the SF-36 health questionnaire): an instrument for measuring clinical results]. *Med Clin (Barc)*. 1995;104(20):771–776. Spanish.
25. Martínez J, Onis MC, Dueñas R, Albert C, Aguado C, Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación [The Spanish version of the Yesavage abbreviated questionnaire (GDS) to screen depressive dysfunctions in patients older than 65 years: adaptation and validation]. *Medifam*. 2002;12:620–630.
26. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. 2nd ed. New York, NY: Springer-Verlag; 2000.
27. Wall BT, Hamer HM, de Lange A, et al. Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men. *Clin Nutr*. 2013;32(3):412–419.
28. Baptista IL, Silva WJ, Artioli GG, et al. Leucine and HMB differentially modulate proteasome system in skeletal muscle under different sarcopenic conditions. *PLoS One*. 2013;8(10):e76752.
29. Pereira MG, Baptista IL, Carlassara EO, Moriscot AS, Aoki MS, Miyabara EH. Leucine supplementation improves skeletal muscle regeneration after cryolesion in rats. *PLoS One*. 2014;9(1):e85283.
30. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr*. 2000;130(11):2630–2635.
31. Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1468–1475.
32. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, 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):1070–1076.
33. Godard MP, Williamson DL, Trappe SW. Oral amino-acid provision does not affect muscle strength or size gains in older men. *Med Sci Sports Exerc*. 2002;34(7):1126–1131.
34. Kim HK, Suzuki T, Saito K, 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. Ispoglou T, King RF, Polman RCJ, Zanker C. Daily L-leucine supplementation in novice trainees during a 12-week weight training program. *Int J Sports Physiol Perform*. 2011;6(1):38–50.
36. Vieillevoeye S, Poortmans JR, Duchateau J, Carpentier A. Effects of a combined essential amino acids/carbohydrate supplementation on muscle mass, architecture and maximal strength following heavy-load training. *Eur J Appl Physiol*. 2010;110(3):479–488.
37. Brooks N, Cloutier GJ, Cadena SM, et al. Resistance training and timed essential amino acids protect against the loss of muscle mass and strength during 28 days of bed rest and energy deficit. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):241–248.
38. Moritani T, DeVries HA. Potential for gross muscle hypertrophy in older men. *J Gerontol*. 1980;35(5):672–682.
39. Magne H, Savary-Auzeloux I, Migné C, et al. Contrarily to whey and high protein diets, dietary free leucine supplementation cannot reverse the lack of recovery of muscle mass after prolonged immobilization during ageing. *J Physiol*. 2012;590(Pt 8):2035–2049.
40. Cermak NM, Res PT, de Groot LC, Saris WH, van Loon LJ. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012;96(6):1454–1464.
41. Nelson ME, Layne JE, Bernstein MJ, et al. The effects of multidimensional home-based exercise on functional performance in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004;59(2):154–160.
42. Krist L, Dimeo F, Keil T. Can progressive resistance training twice a week improve mobility, muscle strength, and quality of life in very elderly nursing-home residents with impaired mobility? A pilot study. *Clin Interv Aging*. 2013;8:443–448.
43. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542–559.
44. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK. Striving to recruit: the difficulties of conducting clinical research on elderly care home residents. *J R Soc Med*. 2007;100(6):258–261.

Clinical Interventions in Aging

Publish your work in this journal

Clinical Interventions in Aging is an international, peer-reviewed journal focusing on evidence-based reports on the value or lack thereof of treatments intended to prevent or delay the onset of maladaptive correlates of aging in human beings. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine,

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/clinical-interventions-in-aging-journal>

Dovepress

CAS, Scopus and the Elsevier Bibliographic databases. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

DISCUSSIÓ

A través dels diferents treballs de recerca que conformen la present memòria de tesis doctoral, s'ha pretès estudiar l'efectivitat de dues estratègies nutricionals pel que fa a la prevenció i tractament de dos dels factors predisposants de fragilitat física en persones ancianes, la desnutrició i la sarcopènia.

Efectes de l'enriquiment de la dieta sobre la ingesta d'energia i nutrients en persones ancianes, evidència científica acumulada.

Per a estudiar l'efectivitat d'aquestes intervencions nutricionals, es van traçar diversos objectius. El primer d'aquests objectius va consistir a examinar mitjançant una revisió sistemàtica de la literatura, els efectes de l'enriquiment de la dieta sobre la ingesta en energia i proteïnes en persones ancianes. Els resultats de la revisió suggereixen que l'enriquiment de la dieta amb aliments amb una densitat elevada en energia i nutrients, i un baix volum, permet millorar la ingesta d'energia en persones ancianes. Tot i que en alguns estudis el resultat de la intervenció apunta cap a un major benefici en aquelles persones desnodrides, la manca d'informació respecte a l'estat nutricional dels participants en molts estudis, no va permetre una correcta avaluació. De la mateixa manera, no es van trobar prou evidència de suficient qualitat que confirmés que la mateixa intervenció millorava la ingesta proteica o la resta de resultats avaluats.

Assegurar una ingesta adequada en energia i nutrients a través de la dieta hauria de ser el primer tractament d'elecció en aquelles persones desnodrides, en les quals la via oral no estigui compromesa. Però aconseguir increments en el volum d'aliments ingerits voluntàriament és un problema recurrent en persones ancianes a causa de diferents situacions (ex. problemes funcionals, mala dentició). Així doncs, una intervenció que incrementi la densitat energètica i de nutrients, i a la vegada mantingui constant o redueixi la mida de les porcions consumides, constitueix un enfocament desitjat. En la revisió efectuada, dos dels tres estudis avaluats amb un risc baix de biaix(178,244) i tots cinc estudis avaluats amb risc elevat(179,245-248) van trobar increments estadísticament i clínicament significatius en la ingesta energètica. Així, un dels treballs va observar un consum del mateix volum d'aliments durant els àpats principals independentment del tipus de menú de la intervenció, però la ingesta d'energia va ser un 50% superior en els menús enriquits(245). També

cal destacar el fet que dos dels estudis revisats no van observar evidència de compensació respecte a la densitat energètica dels menús enriquits, en el mateix o subsegüents àpats(178,244). Pel que fa a la manca de diferències en la ingesta energètica en dos dels estudis avaluats, els investigadors d'un dels treballs van argumentar que aquest fet podria haver estat causat per l'efecte saciant dels àpats enriquits en proteïnes i les col·lacions(249). Així, la utilització simultània de col·lacions entre àpats i l'enriquiment de la dieta en dos dels estudis, va resultar en una disminució de l'adherència en el consum de les col·lacions en un dels treballs(249) i una disminució de la ingesta energètica total en l'altre(245). Malgrat que aquests resultats no descarten l'ús de col·lacions entre àpats, sí que suggereixen la prioritització de l'enriquiment de la dieta durant el dia per sobre l'ús de col·lacions. Aquest fet reforça la idea que la incorporació a les preparacions d'aliments amb una densitat elevada en energia i un baix volum, incrementen la ingesta d'energia sense afectar en gran mesura la sacietat. Com s'ha observat prèviament, els individus controlen principalment el pes dels aliments ingerits, pel que la sacietat s'associaria linealment amb els volums gàstrics postprandials i no amb la densitat energètica(250-252). A més, està ben establert el fet que precisament la proteïna, entre els diferents macronutrients, és la que produeix un major grau de sacietat per caloría aportada(253). En la revisió es va observar que en alguns dels estudis l'enriquiment de la dieta es mostrava més efectiu en aquells individus que presentaven un major risc de desnutrició(244), un valor de IMC baix(179,248), o quan es proporcionaven més àpats enriquits durant el dia(244). Tots aquests resultats suggereixen que aquest tipus d'intervenció pot ser una estratègia vàlida per a incrementar la ingesta energètica en persones ancianes.

En relació a l'enriquiment proteic, un dels estudis avaluat amb un risc baix de biaix va observar increments estadísticament i clínicament significatius en la ingesta proteica(249). Dos estudis més també van observar increments estadísticament significatius, malgrat que la significació clínica dels resultats era qüestionable en un dels casos(178) i desconeguda en l'altre, a causa d'una manca d'informació respecte als resultats(247). La manca de diferències en la ingesta proteica en dos dels estudis revisats podria atribuir-se als reptes que l'enriquiment de proteïnes presenta des d'un punt de vista de tecnologia alimentària, ja que aquests són més alts que els plantejats per l'enriquiment energètic. El greix, amb un major contingut d'energia per gram en comparació amb els hidrats de carboni o la proteïna, és el macronutrient

utilitzat habitualment per a incrementar la densitat energètica. A més, les seves propietats sensorials específiques augmenten la palatabilitat dels aliments i per tant la seva acceptació(254). D'altra banda, el contingut de proteïnes dels aliments utilitzats per a l'enriquiment de la dieta presenta una variabilitat elevada, i des d'una perspectiva culinària, la hidròlisi de certes proteïnes durant la cocció i l'emmagatzematge pot provocar olors i gusts estranys. Tot i que aquests resultats apunten a què la intervenció podria incrementar la ingesta proteica, fins al moment de la revisió es va considerar que la disponibilitat i qualitat de les proves era escassa per a poder confirmar-ho.

Les dades obtingudes respecte a la valoració de l'estat nutricional van ser insuficients, no observant-se canvis significatius entre grups en els dos únics estudis que ho van avaluar(249,255). És possible que molts dels participants dels estudis avaluats estiguessin com a mínim en risc de desnutrició, però la manca d'informació sobre l'estat nutricional dels individus inclosos en els estudis revisats no va permetre respondre si la intervenció té un efecte sobre l'estat nutricional.

El pes corporal no es va veure pràcticament modificat, malgrat els increments en energia mostrats en els estudis. Un treball va observar un augment en el pes corporal després de tres setmanes d'intervenció(245). Més enllà d'aquest treball, només un dels estudis a llarg termini va observar que en aquells participants amb àpats enriquits, la pèrdua mitjana de pes va ser menor que en els controls(255). Aquesta manca de canvi no hauria de ser del tot inesperada, podent atribuir-se a diferents factors. Primer, els participants de dos dels quatre estudis revisats ja presentaven un pes corporal acceptable, atès que l'IMC era superior a 21 per a tots els grups(248,249). Els resultats d'alguns dels estudis mostren com aquest tipus d'intervenció sembla ser més efectiva en individus amb un IMC baix(255). Segon, la durada de les intervencions podria no ser suficient per a produir canvis en el pes corporal. D'altra banda, algunes malalties prevalents en persones ancianes, com la insuficiència cardíaca o renal crònica, poden influir en el contingut d'aigua corporal i, per tant, el pes corporal total. A més, la manca en l'ús de mesures precises de la composició corporal en aquests estudis dificulta l'avaluació acurada dels canvis en el pes.

La informació trobada als estudis respecte a l'estat funcional va ser escassa. Aquells treballs que van avaluar la funcionalitat, aquesta es va realitzar principalment mitjançant qüestionaris(245,248,249), només un dels treballs va mesurar la força muscular(249). Els resultats mostren que cap dels tres estudis va informar de millores significatives en aquest paràmetre. Només un dels treballs va observar canvis estadísticament significatius en el flux expiratori màxim en comparar els grups(249). La significació clínica d'aquest resultat és qüestionable, però, donat que el flux màxim mostra un alt grau de variabilitat entre les mesures, que poden ser de fins a un 15% en adults joves i encara més grans en les persones ancianes. La manca de millores en aquest paràmetre podria ser explicada, en part, pel fet que els qüestionaris ofereixen una perspectiva limitada del nivell de funcionalitat real. L'ús de proves de rendiment físic podria haver proporcionat resultats diferents, encara que l'ús d'aquestes proves no sempre és factible en certs entorns. No obstant això, sembla plausible pensar que una intervenció mitjançant l'enriquiment de la dieta podria no ser suficient per a millorar l'estat funcional en ancians fràgils que pot estar més influenciat per una morbiditat relacionada amb l'edat, així com amb una manca d'activitat física. El paper d'una intervenció concomitant amb entrenament físic i una ingesta òptima de nutrients esdevé més manifest(256).

Tampoc es van observar canvis pel que fa al nombre d'episodis d'infecció(248). Aquesta troballa podria atribuir-se a la manca de potència estadística del treball original, atès que no s'havia considerat com a variable principal de valoració.

Com s'ha assenyalat en la introducció, la necessitat de millorar l'estat nutricional dels pacients hospitalitzats, i en especial de les persones ancianes, és una qüestió que requereix una acció decidida i en múltiples àmbits. Tot i que els estudis amb suplementos nutricionals orals comercials s'han associat a guanys en el pes corporal així com a millores en altres resultats clínics, especialment en persones ancianes desnodrides(180), el seu ús pot suposar un cost econòmic elevat. A més, com observem habitualment en la pràctica clínica, la utilització a llarg termini d'aquests suplementos nutricionals pot causar cansament pel que fa al gust, fet que pot disminuir la capacitat de l'individu de consumir les quantitats prescrites de suplement(257,258). Alguns estudis han avaluat els efectes d'intervencions nutricionals amb suplementos casolans o menús enriquits a la carta sobre la ingesta d'energia i nutrients en persones ancianes, però aquests treballs no van ser inclosos

en la revisió atès que aquestes intervencions tendeixen a incrementar el volum final dels aliments consumits al llarg del dia(259-262).

El petit nombre d'estudis que van complir amb els criteris d'inclusió, tot i la seva amplitud, constitueix la principal limitació de la revisió sistemàtica. Una altra de les limitacions consisteix, precisament, en l'heterogeneïtat dels dissenys dels estudis i en la presentació dels resultats, fet que va incrementar la dificultat a l'hora de comparar-los. Les diferències en la durada de les intervencions, els tipus de participants, o la manca d'informació pel que fa a la mesura de resultats clínics importants com l'estat nutricional, no ens va permetre respondre a moltes de les preguntes plantejades. A més, cinc dels estudis inclosos en la revisió sistemàtica van ser avaluats amb un risc elevat de biaix, fet que va limitar la validesa dels resultats obtinguts.

Utilitat en un entorn pràctic de l'enriquiment de la dieta sobre la ingesta d'energia i nutrients en persones ancianes en risc de desnutrició

Aquesta manca de resultats respecte a canvis significatius en resultats clínics importants com la ingesta proteica, l'estat nutricional o l'estat funcional va portar a plantejar com a segon objectiu la necessitat de valorar aquest tipus d'intervenció en un escenari de caràcter pràctic. Així, es va dissenyar un estudi amb l'objectiu d'avaluar si el seguiment d'una pauta de tractament a través de l'enriquiment de la dieta amb racions d'aliments de petit volum i amb una densitat energètica i proteica elevada, podia millorar la ingesta d'energia i proteïnes en pacients ancians en risc de desnutrició o amb desnutrició manifesta, que eren donats d'alta des de l'Hospital al domicili.

Els resultats després de 4 setmanes de tractament a l'alta van mostrar com la ingesta en energia i proteïnes millorava de manera significativa, complint-se amb els objectius nutricionals establerts. En el grup de pacients que va arribar a la valoració de les 12 setmanes, la millora en la ingesta energètica-proteica es trobava mantinguda. En la revisió sistemàtica realitzada, no es va poder localitzar cap treball en la literatura que avalués una intervenció com la que es va dur a terme, en pacients a domicili. Només un estudi previ realitzat en l'àmbit comunitari, on als participants

se'ls feia arribar un dinar enriquit a domicili, la intervenció va resultar en un increment significatiu en la ingesta mitjana d'energia i un augment modest en la ingesta de proteïnes(178).

Pel que fa a l'estat nutricional, es va observar una millora d'aquest paràmetre d'acord a la classificació del test MNA. D'altra banda, tot i que el pes corporal i l'IMC van mostrar millores estadísticament significatives, la seva significació clínica és relativa atès que a escala basal la mostra de pacients ja presentava valors d'IMC correctes. La resta de paràmetres antropomètrics o bioquímics no van presentar modificacions clíniques ressenyables.

En relació a l'estat funcional, aquest va mostrar petits canvis sense significació clínica o estadística. La manca de millora significativa després de 12 setmanes de tractament podria haver estat causada, en part, pel fet que aquells pacients en millors condicions de salut van arribar a la visita de seguiment, mentre que aquells pacients amb puntuacions pitjors en l'Índex de Barthel van ser els que van morir o van patir un empitjorament en la seva malaltia de base. Tot i així, com mostren els resultats de la nostra revisió, altres estudis amb enriquiment de la dieta tampoc han pogut observar millores en l'estat funcional.

L'estudi presenta un nombre de limitacions metodològiques inherents als estudis de sèries retrospectives de casos, incloent-hi la manca d'un grup control i la possibilitat de biaix de selecció. Sense un grup control no és possible distingir si els canvis observats van ser deguts al tractament, o consubstancials a una millora en l'estatus clínic dels pacients posterior a l'alta hospitalària. A més, la revisió de les històries clíniques va mostrar una falta de dades a causa de la pèrdua de pacients en les visites de seguiment al cap de 12 setmanes, fet que va limitar la grandària mostral. Això va ser degut al fet que els individus inclosos en aquest estudi patien diverses malalties cròniques i comorbiditats, causant una pèrdua important de pacients per un empitjorament de la seva malaltia de base o la mort abans de la visita de seguiment. La manca de dades recollides de manera sistemàtica a les històries clíniques i nutricionals en períodes posteriors no va permetre obtenir una mostra més gran. La darrera limitació la constitueix el fet que la mesura de l'estat funcional s'havia realitzat mitjançant un qüestionari d'activitats bàsiques de la vida diària, sense mesures de mobilitat o de força. Com ja s'ha comentat prèviament, aquests

qüestionaris ofereixen una perspectiva limitada del nivell de funcionalitat real, però el seu ús en la pràctica clínica diària habitualment no és factible.

En qualsevol cas, les dades obtingudes complementen els resultats observats a la revisió sistemàtica, i mostren com aquest tipus d'intervenció pot ser una alternativa vàlida i factible a la utilització de suplementació nutricional oral a l'hora d'augmentar la ingesta d'energia i proteïnes en persones ancianes amb hiporèxia que marxen d'alta al domicili.

En relació a les millores en l'estat funcional, tant els resultats de la revisió sistemàtica com d'aquest estudi mostraren com l'assoliment de millores a través d'un tractament nutricional probablement requerissin una intervenció multifactorial i avaluacions específiques per a la funció física.

Efectes de la suplementació amb leucina i l'exercici de força resistència sobre la força i l'estat funcional en persones ancianes.

La manca de resultats sobre l'estat funcional, va portar a plantejar un tercer objectiu en què es tinguessin en compte aquest aspecte. Així, es va dissenyar un estudi amb l'objectiu d'avaluar els efectes d'una intervenció mitjançant suplementació amb leucina lliure combinada amb exercici físic de resistència, sobre la força muscular i l'estat funcional en persones ancianes. Els resultats de l'estudi suggereixen un efecte beneficiós moderat de la intervenció sobre la força muscular i certs components de l'estat funcional.

Estudis previs han observat que en augmentar el contingut de leucina d'un àpat augmenta la resposta de síntesi proteica muscular postprandial en persones ancianes, essent una major part de la proteïna ingerida subseqüentment incorporada al múscul(102,114,263). A més, els estudis de suplementació amb leucina a curt termini en rates han mostrat com aquest aminoàcid millora la recuperació de la força després d'una lesió o d'un període d'immobilització(264,265). Partint d'aquestes proves, alguns autors han suggerit que la suplementació de leucina a llarg termini durant els àpats principals podria ajudar a augmentar la massa muscular i la força en les persones ancianes(266). Encara que els estudis longitudinals previs en persones

ancianes suplementades amb leucina no han trobat augments en la massa muscular o la força(267,268), aquests estudis no varen utilitzar de forma concomitant la suplementació amb leucina i l'entrenament amb exercicis de resistència. Així doncs, virtualment aquest ha estat el primer assaig que ha combinat dosis elevades de suplementació amb leucina i entrenament de resistència per avaluar els efectes sobre la força muscular i l'estat funcional en persones ancianes.

Els resultats d'aquest treball mostraren una millora substancial en la força muscular de les cames després de quatre i dotze setmanes d'intervenció pel grup leucina comparat amb el grup control. Encara que aquest paràmetre no va arribar al límit establert per a la significació estadística al cap de dotze setmanes, les diferències entre grups haurien de considerar-se clínicament significatives. Aquest fet va motivar la realització d'una anàlisi de la grandària de l'efecte que permetés una millor interpretació de les diferències. L'anàlisi mostrà que la grandària de l'efecte en ambdós moments va ser de magnitud moderada, pel que els canvis en aquest paràmetre poden considerar-se com a destacables. Pel que fa a la funcionalitat, només una de les quatre proves funcionals, la prova TUG, va mostrar diferències estadísticament significatives. Tot i així, en observar la magnitud dels canvis, el grup suplementat va superar moderadament al grup placebo en la prova TUG i la prova d'aixecar-se de la cadira. La grandària de l'efecte per a la prova de l'equilibri en un peu i la prova de velocitat de la marxa en quatre metres va ser petita. Aquestes diferències de magnitud entre les diferents proves funcionals es poden explicar pel fet que, la prova d'equilibri en un peu i la prova de velocitat de la marxa en quatre metres, no es basen en la força de les extremitats inferiors en la mateixa mesura que ho fan la prova d'aixecar-se de la cadira i la prova TUG.

Els estudis previs duts a terme en persones ancianes amb intervencions que han inclòs exercici de resistència i suplementació amb aminoàcids, no han pogut demostrar efectes significatius en relació als guanys de força muscular i l'estat funcional. Malgrat que els treballs observen millores en la força o la funcionalitat en comparar els grups amb l'estat basal, les comparacions entre grups no arriben a ser significatives(115,116). D'altres treballs amb metodologia similar en mostres amb individus joves, han trobat resultats similars als anteriors(269,270), havent-hi només un estudi on es van observar diferències significatives entre grups pel que fa a la força muscular(271).

Un dels efectes coneguts de l'exercici físic són les adaptacions neurals que produeix sobre el múscul esquelètic després de només unes poques setmanes d'entrenament, amb absència significativa d'hipertròfia muscular(272). Malgrat que les millores significatives trobades en la força muscular i algunes de les proves funcionals del grup leucina podrien relacionar-se amb aquest efecte, s'ha de tenir en consideració que aquestes millores haurien d'estar presents en una mesura comparable en el grup control. Podem hipotetitzar que alguna altra adaptació muscular atribuïble a la leucina, més enllà de l'activació de la via mTOR, podria ajudar a explicar les diferències observades entre els grups a estudi (ex. atenuació de la ubiquitinació de les proteïnes)(265).

Altres factors podrien contribuir a explicar els resultats contradictoris trobats entre la literatura citada i aquest treball. Un dels factors possibles podria ser la formulació en aminoàcids dels suplementos utilitzats i el seu contingut en leucina. L'aminoàcid leucina actua com un desencadenant clau per a l'estimulació postprandial de la síntesi de proteïnes musculars i sembla existir un increment gradual d'aquesta quan les concentracions plasmàtiques de leucina augmenten després de la seva absorció(237). Les formulacions en aminoàcids essencials utilitzades en els estudis amb persones ancianes prèviament mencionats proporcionaven 2,24 g(115) i 2,52 g(116) de leucina/dia. En els estudis amb individus joves es van proporcionar 5,7 g(269), 4 g(271) i 2,8 g(270) de leucina/dia. En el present estudi es van proporcionar 10 g de leucina/dia, i malgrat que l'adherència a la suplementació es va veure reduïda a una ingesta mitjana de 8 g diaris, aquesta va ser superior a la de tots els estudis mencionats. Només un estudi amb la mateixa durada que el present ha proporcionat quantitats similars de leucina (7,5 g/dia), sense haver observat canvis en la massa o la força muscular en comparar-ho amb un placebo, però la intervenció no va incloure exercici de resistència(268). Així doncs, caldria considerar que aquestes dosis elevades de suplementació amb leucina van ajudar a maximitzar l'estímul anabòlic provocat per l'entrenament de resistència. Un altre factor proposat podria ser la cinètica dels aminoàcids. Atès que l'absorció de la leucina és més ràpida que l'absorció dels aminoàcids alliberats després del buidat gàstric i la digestió de les proteïnes a l'intestí prim, aquesta produiria l'efecte estimulador de l'anabolisme molt abans que hi hagués suficient disponibilitat dels aminoàcids provinents de la dieta(273). Els estudis citats tenien diferents patrons d'ingesta pel que fa a la suplementació; en tres estudis els aminoàcids essencials es van ingerir

immediatament després de la sessió d'entrenament o conjuntament amb els àpats(115,269,271), en un estudi cinc minuts abans de l'exercici(270), i en un altre estudi no es va especificar el moment(116). En present treball es va tractar d'abordar aquesta qüestió retardant el moment de la ingesta de la leucina després dels àpats principals, per a intentar maximitzar l'absorció dels aminoàcids de la dieta juntament amb la leucina. A més, es va optar per concentrar la ingesta de la leucina en els dos àpats principals on habitualment es concentra la major part de la ingesta proteica (dinar i sopar).

En relació a l'estat nutricional i la composició corporal, cap dels dos paràmetres es va modificar al llarg de la intervenció. Aquesta manca de canvi és esperable en una intervenció de durada limitada en individus que majoritàriament mostraven un bon estat nutricional. Respecte a la composició corporal, estudis previs han observat que es necessiten un mínim de 6 setmanes de suplementació i exercici físic per a observar augments mesurables en la massa muscular(274). A més, l'antropometria és una eina de baixa sensibilitat per a detectar canvis en certs aspectes de la composició corporal, però el disseny del nostre estudi no va permetre la utilització de mètodes més sensibles (ex. absorciometria de rajos x de doble energia).

De la mateixa manera, la QVRS i la valoració de la depressió no es van veure afectats per la intervenció. Tot i que ambdós grups van millorar el domini de la funció física en la QVRS comparat amb la mesura basal, no van haver-hi diferències entre grups per cap dels dominis avaluats. És raonable pensar que la manca de diferències entre grups en el domini de la funció física pugui ser atribuïda a una menor sensibilitat del qüestionari de QVRS, comparat amb una bateria de tests de funcionalitat específicament dissenyada per a mesurar canvis en l'estat funcional. D'altra banda, estudis previs d'entrenament amb exercicis de resistència en persones ancianes no han trobat canvis en la QVRS o la depressió valorada mitjançant els mateixos qüestionaris utilitzats en aquest estudi(275,276).

Pel que fa a la ingesta dietètica, ambdós grups van cobrir les seves necessitats energètiques i la ingesta proteica es trobava en concordança amb les recomanacions més recents per a persones ancianes(277). Així doncs, es podria considerar irrellevant la troballa d'una ingesta de proteïnes més elevada en el grup control en la valoració al cap de quatre setmanes, tenint en compte que va ser el grup leucina el que va experimentar un major increment en la força muscular.

La principal limitació d'aquest treball va ser la pèrdua de participants durant el seguiment, amb una considerable reducció de la grandària mostral al llarg del període d'estudi, fet que va limitar la sensibilitat per a detectar canvis al final de la intervenció. Malgrat que l'aproximació lògica al problema hagués estat augmentar la grandària mostral reclutant més participants, les dificultats en el reclutament durant els 3 anys d'estudi, el llarg període de temps que ja s'havia invertit en el treball i dificultats logístiques afegides pel que fa a la suplementació van determinar que no s'ampliés la mostra. Alternativament, d'una banda, l'abordatge del problema es va fer a través de l'anàlisi estadística mitjançant un mètode per a la imputació de dades en la valoració de les dotze setmanes. De totes maneres, els resultats necessiten ser interpretats amb precaució, atès que cap mètode estadístic pot suplir les incerteses conseqüents sobre l'efecte de la intervenció i garantir resultats lliures de biaixos. D'altra banda, es va analitzar la grandària de l'efecte en els paràmetres principals, fet que va permetre transformar proves de significació estadística abstractes en mesures concretes de diferència. Donat que la significació estadística depèn en gran mesura de la grandària de la mostra, els resultats proporcionats per l'anàlisi de la grandària de l'efecte proporcionen una major comprensió de l'efecte real de la intervenció en la força de les cames i l'estat funcional. Els problemes de reclutament i la pèrdua de participants es poden atribuir a diferents causes, essent una d'aquestes la dificultat de portar a terme recerca clínica en persones ancianes. La recerca en ancians presenta reptes i problemes metodològics, entre els quals es troben un ampli ventall de condicions que pateixen aquestes persones (ex: dolor, fatiga, dificultats visuals o auditives), o dificultats de comprensió pel que fa al disseny de l'estudi (ie. no sentir-se segur a l'hora de signar el consentiment informat), que impacten negativament en el procés de recerca(278,279). En el nostre estudi diversos participants no van entendre la importància de l'adherència a la intervenció durant l'estudi, ja fos a la suplementació nutricional o a l'entrenament físic, representant un incompliment del protocol de recerca i la seva exclusió de l'estudi. A més, l'avançada edat de la mostra estudiada va ser causa que alguns dels participants abandonessin abans que finalitzés el període d'intervenció, per problemes de salut o problemes amb la pauta d'exercici físic. Cal destacar també que tots els participants perduts en relació a problemes amb la suplementació van ocórrer en el grup leucina. Malgrat que el procés de cegat incloïa la utilització d'un saboritzant tant per la leucina com pel placebo, no es pot descartar la possibilitat que existís un sabor desagradable residual de la leucina que portés a la pèrdua

d'adherència a la intervenció. Però, donat que aquesta variable no es va contemplar en el protocol de recerca, pel fet que hagués causat la pèrdua del cegat, només es pot realitzar una hipòtesi al respecte i no descriure-ho adequadament. La manca d'un grup control sedentari als que se'ls hagués administrat leucina també podria constituir una limitació del treball, atès que no va permetre observar si la intervenció únicament amb leucina hagués tingut cap efecte positiu. Encara que, com s'ha assenyalat anteriorment, els estudis que han utilitzat la suplementació exclusiva amb leucina no han estat capaços de trobar cap efecte significatiu sobre la força muscular en persones ancianes.

La recerca dels darrers anys ha permès acumular més proves pel que fa a l'estreta relació entre un estat nutricional deficient i la discapacitat o la fragilitat física(212,280). En una època d'importants restriccions econòmiques en el sistema de salut del nostre país, els resultats obtinguts en aquesta tesi poden contribuir a millorar les estratègies d'abordatge de l'estat nutricional i funcional d'un dels grups de la població que més augmentarà en els decennis vinents, i que comportarà un important impacte sobre la despesa sanitària(281). L'enriquiment dels àpats amb petites racions d'aliments convencionals amb elevada densitat energètica i proteica, pot constituir un tractament viable, efectiu i econòmicament assequible, per a la prevenció i el tractament de la desnutrició en aquells pacients ancians en què la seva patologia de base no els fa tributaris de rebre suplementació nutricional a domicili amb finançament pel sistema nacional de salut. Un aspecte a part seria la dificultat que pogués derivar-se de la implementació d'aquest tipus d'intervenció en el flux de treball diari de les cuines de centres socio-sanitaris o residències d'ancians. La seva aplicabilitat només serà factible si existeix una bona coordinació entre els dietistes-nutricionistes que puguin prestar suport en aquests centres i el personal de cuina.

La manca de resultats conclouents en molts dels resultats avaluats en la revisió sistemàtica, i les limitacions metodològiques que presenta l'estudi d'enriquiment de la dieta en la sèrie de casos retrospectiva, justifica el fet de portar a terme estudis prospectius amb mostres més grans que incrementin el grau d'evidència dels resultats obtinguts. Així, la recerca futura hauria de focalitzar-se en com aconseguir una implementació eficient en la pràctica diària del tractament mitjançant l'enriquiment de la dieta, a més d'establir les conseqüències econòmiques d'aquesta implementació en centres de llarga estada. Tenint en compte que el fet d'estar

desnodrit a l'alta hospitalària s'ha associat a un major ús de serveis sanitaris a domicili(282), i a un major nombre de reingressos i mortalitat(168,283), seria d'especial utilitat valorar l'eficàcia de l'enriquiment de la dieta en la disminució de la incidència d'aquests esdeveniments. Alhora de valorar l'eficàcia del tractament, fóra bo comparar els efectes de l'enriquiment de la dieta *versus* la suplementació nutricional oral convencional pel que fa a les millores en la ingesta de nutrients i de l'estat nutricional.

En relació a l'aportació dels resultats respecte a les millores en la força muscular i la capacitat funcional en persones ancianes, la promoció de l'exercici de resistència juntament amb un increment en l'aportació de leucina en ancians pot constituir un mètode de prevenció de la sarcopènia i l'aparició de la fragilitat física. Es planteja la hipòtesi que aquells individus amb risc de desnutrició o desnutrició manifesta, ancians prefràgils o fràgils, o aquells que pateixen llargs períodes d'allitament podrien ésser els més beneficiats d'intervencions amb aportacions extraordinàries en leucina i exercici de resistència. Abans d'iniciar una intervenció d'aquestes característiques, però, s'hauran de corregir els dèficits nutricionals que puguin presentar els individus.

Malgrat que el fet d'estudiar els efectes d'aquest tipus d'intervencions sobre els guanys en la massa muscular segueixi sent quelcom rellevant, caldria potenciar la recerca en resultats clínics com serien l'increment de la força i la potència muscular, o la funció física, aspectes aquests que ajudaran a un manteniment de la independència física i a una possible millora de la QVRS de les persones ancianes. Els resultats obtinguts permeten hipotetitzar que per a incrementar la força muscular en persones ancianes seria suficient augmentant l'aportació de leucina, conjuntament a l'entrenament de resistència, sense haver d'augmentar la quantitat total de proteïna consumida en aquells individus que ja cobreixen les seves necessitats proteïques. Malauradament, atès que la utilització de leucina lliure podria comportar problemes en l'adherència a la intervenció, probablement aquesta no sigui una intervenció factible més enllà de l'àmbit de la recerca. Així, les proteïnes amb un alt contingut en leucina (ex. proteïna de sèrum de llet) podrien tenir una major acceptació tant en situacions de recerca com en l'àmbit de la pràctica clínica. D'altra banda, es requerirà un gran esforç i una planificació adequada per a superar els reptes que pot representar l'estudi dels grups que poden veure's més beneficiats per aquesta

intervenció, com els desnodrits o fràgils.

D'una manera acceptada universalment, a mesura que els éssers humans envellim, s'espera que arribem a un estat de fragilitat, perdent la nostra capacitat per a realitzar les activitats de la vida diària, i descendint ineludiblement cap a la decrepitud. Però el fet que la fragilitat de l'ancià sigui una situació dinàmica susceptible de millorar amb el temps, permet que intervencions com les estudiades puguin constituir estratègies vàlides en la prevenció i tractament dels factors predisposants de fragilitat física. De la mateixa manera que en els darrers decennis un major reconeixement de la malaltia d'Alzheimer ha revertit en una millora en l'atenció al pacient i en la recerca de tractaments, els resultats obtinguts en aquesta tesi doctoral mostren que la fragilitat física no ha d'ésser un destí que hàgim d'acceptar indefectiblement, atès que les estratègies nutricionals estudiades potencialment permetrien evitar-la o fins i tot revertir-la. Al nostre grup hi seguim treballant específicament en l'estudi de pacients ancians, i els guanys en la força muscular i la funcionalitat que es poden derivar d'intervencions similars a les estudiades en aquesta tesi doctoral.

CONCLUSIONS

- Dels resultats de la revisió sistemàtica (article 1) i de l'estudi d'enriquiment de la dieta (article 2) es pot despendre que l'enriquiment de la dieta basat en aliments amb una densitat elevada en energia i nutrients, i un baix volum, constitueix una intervenció eficaç en persones ancianes per a incrementar la ingesta d'energia i complir amb les necessitats energètiques establertes.
- Els resultats de l'estudi de l'enriquiment de la dieta (article 2) reforcen la idea no confirmada mitjançant la revisió, del fet que la mateixa intervenció millora la ingesta proteica en persones ancianes al seu domicili i permet complir amb els objectius proteics establerts.
- Aquests mateixos resultats indiquen que l'enriquiment de la dieta també produiria una millora en l'estat nutricional en aquells pacients amb risc de desnutrició o desnutrició manifesta, quelcom no confirmat en la revisió sistemàtica per manca d'estudis.
- La intervenció exclusiva mitjançant l'enriquiment de la dieta no permet millorar l'estat funcional en persones ancianes, pel que es necessiten intervencions multifactorials que incloguin l'entrenament de resistència muscular com a part essencial de la intervenció.
- Els resultats del segon treball original (article 3) mostren com una intervenció multifactorial mitjançant la suplementació amb leucina lliure i entrenament de resistència produeix guanys moderats en la força muscular de les cames i certs components de l'estat funcional en persones ancianes que compleixen amb les seves necessitats energètiques i proteiques, quan aquesta intervenció es compara amb entrenament de resistència exclusivament. La mateixa intervenció no produí canvis en els altres resultats clínics avaluats, com la QVRS.
- Possiblement, aquells individus amb risc de desnutrició o desnutrició manifesta i pèrdua de funcionalitat, siguin els que més es puguin beneficiar d'una intervenció combinada d'enriquiment de la dieta i una aportació extraordinària de proteïna amb alt contingut en leucina, conjuntament amb entrenament de resistència.

BIBLIOGRAFIA

1. Eurostat. Mortality and life expectancy statistics [Internet]. 2014. Disponible a:
http://epp.eurostat.ec.europa.eu/statistics_explained/index.php/Mortality_and_life_expectancy_statistics
2. Idescat. Esperança de vida a diferents edats [Internet]. 2011. Disponible a:
<http://www.idescat.cat/dequavi/Dequavi?TC=444&V0=2&V1=1>
3. Eurostat. Population structure and ageing [Internet]. 2014. Disponible a:
http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing
4. Diaz R. Informe 2010. Las Personas Mayores en España. Tomo II. Madrid; 2010.
5. Kirkwood TBL. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005 Feb 25;120(4):437-47.
6. Cooper C, Dere W, Evans W, Kanis J a, Rizzoli R, Sayer a a, et al. Frailty and sarcopenia: definitions and outcome parameters. *Osteoporos Int*. 2012 Jan 31;1839-48.
7. World Health Organization. Good health adds life to years. Global brief for World Health Day 2012. Geneva; 2012.
8. Lloyd-Sherlock P, McKee M, Ebrahim S, Gorman M, Greengross S, Prince M, et al. Population ageing and health. *Lancet*. 2012 Apr 7;379(9823):1295-6.
9. Diaz R. Informe 2010. Las Personas Mayores en España. Tomo I. Madrid; 2010.
10. Salomon J a, Wang H, Freeman MK, Vos T, Flaxman AD, Lopez AD, et al. Healthy life expectancy for 187 countries, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2144-62.
11. Sagardui-Villamor J, Guallar-Castillón P, García-Ferruelo M, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Trends in disability and disability-free life expectancy among elderly people in Spain: 1986-1999. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Aug;60(8):1028-34.
12. Zunzunegui MV, Nunez O, Durban M, García de Yébenes MJ, Otero A. Decreasing prevalence of disability in activities of daily living, functional limitations and poor self-rated health: a 6-year follow-up study in Spain. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Oct;18(5):352-8.

13. Parker MG, Thorslund M. Health trends in the elderly population: getting better and getting worse. *Gerontologist*. 2007 Apr;47(2):150-8.
14. Suzuki M, Akisaka M, Ashitomi I, Higa K, Nozaki H. [Chronological study concerning ADL among Okinawan centenarians]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 1995 Jun;32(6):416-23.
15. Christensen K, McGue M, Petersen I, Jeune B, Vaupel JW. Exceptional longevity does not result in excessive levels of disability. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Sep 9;105(36):13274-9.
16. Lubitz J, Cai L, Kramarow E, Lentzner H. Health, life expectancy, and health care spending among the elderly. *N Engl J Med*. 2003 Sep 11;349(11):1048-55.
17. Oksuzyan A, Juel K, Vaupel JW, Christensen K. Men: good health and high mortality. Sex differences in health and aging. *Aging Clin Exp Res*. 2008 Apr;20(2):91-102.
18. Jansen CWS, Niebuhr BR, Coussirat DJ, Hawthorne D, Moreno L, Phillip M. Hand force of men and women over 65 years of age as measured by maximum pinch and grip force. *J Aging Phys Act*. 2008 Jan;16(1):24-41.
19. Ettinger WH, Fried LP, Harris T, Shemanski L, Schulz R, Robbins J. Self-reported causes of physical disability in older people: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *J Am Geriatr Soc*. 1994 Oct;42(10):1035-44.
20. Valderrama-Gama E, Damián J, Ruigómez A, Martín-Moreno JM. Chronic disease, functional status, and self-ascribed causes of disabilities among noninstitutionalized older people in Spain. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2002 Nov;57(11):M716-21.
21. Kurrle S, Cameron ID, Maier AB. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med*. 2010 Jul 15;363(3):294.
22. Frontera WR. *DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice, Two Volume Set*. 5th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2010. 2432 p.
23. Anderson EC, Langham WH. Average potassium concentration of the human body as a function of age. *Science*. 1959 Sep 18;130(3377):713-4.

24. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, Evans WJ, Singh MAF. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight change and physical activity. *Am J Clin Nutr.* 2002 Aug;76(2):473-81.
25. Nilwik R, Snijders T, Leenders M, Groen BBL, van Kranenburg J, Verdijk LB, et al. The decline in skeletal muscle mass with aging is mainly attributed to a reduction in type II muscle fiber size. *Exp Gerontol.* 2013 May;48(5):492-8.
26. Lexell J, Taylor CC, Sjöström M. What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. *J Neurol Sci.* 1988 Apr;84(2-3):275-94.
27. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002 May;50(5):889-96.
28. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr.* 1997 May;127(5 Suppl):990S - 991S.
29. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol.* 1998 Apr 15;147(8):755-63.
30. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick E, Goodpaster B, Nevitt M, et al. Sarcopenia: alternative definitions and associations with lower extremity function. *J Am Geriatr Soc.* 2003 Nov;51(11):1602-9.
31. 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 Jul;39(4):412-23.
32. Lauretani F, Russo CR, Bandinelli S, Bartali B, Cavazzini C, Di Iorio A, et al. Age-associated changes in skeletal muscles and their effect on mobility: an operational diagnosis of sarcopenia. *J Appl Physiol.* 2003 Nov;95(5):1851-60.
33. Moritani T, DeVries HA. Neural factors versus hypertrophy in the time course of muscle strength gain. *Am J Phys Med.* 1979 Jun;58(3):115-30.

34. Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, Park SW, Conroy MB, Velasquez-Mieyer P, et al. Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr.* 2009 Dec;90(6):1579–85.
35. Frontera WR, Hughes V a, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol.* 1991;71(2):644–50.
36. Häkkinen K, Kraemer WJ, Kallinen M, Linnamo V, Pastinen UM, Newton RU. Bilateral and unilateral neuromuscular function and muscle cross-sectional area in middle-aged and elderly men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996;51(1):B21–9.
37. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz A V, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Oct;61(10):1059–64.
38. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, Evans WJ, Dallal GE, Roubenoff R, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 May;56(5):B209–17.
39. Enoka RM, Christou EA, Hunter SK, Kornatz KW, Semmler JG, Taylor AM, et al. Mechanisms that contribute to differences in motor performance between young and old adults. *J Electromyogr Kinesiol.* 2003 Feb;13(1):1–12.
40. Prochniewicz E, Thompson L V, Thomas DD. Age-related decline in actomyosin structure and function. *Exp Gerontol.* 2007 Oct;42(10):931–8.
41. Manini TM, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012 Jan;67(1):28–40.
42. Morley JE. Sarcopenia: diagnosis and treatment. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):452–6.
43. Masanes F, Culla a, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B, et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging.* 2012 Feb;16(2):184–7.

44. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007 Apr 25;297(16):1772-4.
45. Ikezoe T, Mori N, Nakamura M, Ichihashi N. Effects of age and inactivity due to prolonged bed rest on atrophy of trunk muscles. *Eur J Appl Physiol*. 2012 Jan;112(1):43-8.
46. Volpi E, Mittendorfer B, Rasmussen BB, Wolfe RR. The response of muscle protein anabolism to combined hyperaminoacidemia and glucose-induced hyperinsulinemia is impaired in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Dec;85(12):4481-90.
47. Cuthbertson D, Smith K, Babraj J, Leese G, Waddell T, Atherton P, et al. Anabolic signaling deficits underlie amino acid resistance of wasting, aging muscle. *FASEB J*. 2005 Mar;19(3):422-4.
48. Kumar V, Selby A, Rankin D, Patel R, Atherton P, Hildebrandt W, et al. Age-related differences in the dose-response relationship of muscle protein synthesis to resistance exercise in young and old men. *J Physiol*. 2009 Jan 15;587(Pt 1):211-7.
49. Rennie MJ. Anabolic resistance: the effects of aging, sexual dimorphism, and immobilization on human muscle protein turnover. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2009 Jun;34(3):377-81.
50. Eley HL, Russell ST, Baxter JH, Mukerji P, Tisdale MJ. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *Am J Physiol*. 2007 Oct;293(4):E923-31.
51. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1065-73.
52. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang X-J, Volpi E, Wolf SE, Aarsland A, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol*. 2004;286(3):E321-8.

53. Volpi E, Mittendorfer B, Wolf SE, Wolfe RR. Oral amino acids stimulate muscle protein anabolism in the elderly despite higher first-pass splanchnic extraction. *Am J Physiol*. 1999;277(3 Pt 1):E513-20.
54. Boirie Y, Gachon P, Beaufrère B. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. *Am J Clin Nutr*. 1997;65(2):489-95.
55. Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, Visser M. Inflammatory markers and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength. *Am J Med*. 2006 Jun;119(6):526.e9-17.
56. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenia and age-related endocrine function. *Int J Endocrinol*. 2012 Jan;2012(II):127362.
57. Bijlsma AY, Meskers CGM, van Heemst D, Westendorp RGJ, de Craen AJM, Maier AB. Diagnostic criteria for sarcopenia relate differently to insulin resistance. *Age*. 2013 Dec;35(6):2367-75.
58. Prochniewicz E, Thomas DD, Thompson L V. Age-related decline in actomyosin function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Apr;60(4):425-31.
59. Hiona A, Leeuwenburgh C. The role of mitochondrial DNA mutations in aging and sarcopenia: implications for the mitochondrial vicious cycle theory of aging. *Exp Gerontol*. 2008 Jan;43(1):24-33.
60. Christensen K, McGue M, Yashin A, Iachine I, Holm N V, Vaupel JW. Genetic and environmental influences on functional abilities in Danish twins aged 75 years and older. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Aug;55(8):M446-52.
61. Dodds R, Denison HJ, Ntani G, Cooper R, Cooper C, Sayer a a, et al. Birth weight and muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):609-15.
62. Nair KS. Aging muscle. *Am J Clin Nutr*. 2005 May;81(5):953-63.
63. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr*. 2006 Sep;84(3):475-82.
64. Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in the aged. *Arch Surg*. 2003 Oct;138(10):1055-60.
65. Kaji H. Linkage between muscle and bone: common catabolic signals resulting in osteoporosis and sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2013 May;16(3):272-7.

66. Szulc P, Beck TJ, Marchand F, Delmas PD. Low skeletal muscle mass is associated with poor structural parameters of bone and impaired balance in elderly men--the MINOS study. *J Bone Miner Res.* 2005 May;20(5):721-9.
67. Clark BC, Manini TM. Functional consequences of sarcopenia and dynapenia in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2010 May;13(3):271-6.
68. Kotler DP, Tierney AR, Wang J, Pierson RN. Magnitude of body-cell-mass depletion and the timing of death from wasting in AIDS. *Am J Clin Nutr.* 1989 Sep;50(3):444-7.
69. Winick M. *Hunger Disease: Studies by the Jewish Physicians in the Warsaw Ghetto.* New York: John Wiley & Sons Inc; 1979. 276 p.
70. Cooper R, Kuh D, Hardy R. Objectively measured physical capability levels and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010 Jan;341:c4467.
71. Newman AB, Kupelian V, Visser M, Simonsick EM, Goodpaster BH, Kritchevsky SB, et al. Strength, but not muscle mass, is associated with mortality in the health, aging and body composition study cohort. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 Jan;61(1):72-7.
72. Da Silva Alexandre T, De Oliveira Duarte YA, Ferreira Santos JL, Wong R, Lebrão ML. Sarcopenia according to the European working group on Sarcopenia in older people (EWGSOP) versus dynapenia as a risk factor for disability in the elderly. *J Nutr Heal Aging.* 2014;18(5):547-53.
73. Brotto M, Abreu EL. Sarcopenia: pharmacology of today and tomorrow. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012 Dec;343(3):540-6.
74. Welle S, Totterman S, Thornton C. Effect of age on muscle hypertrophy induced by resistance training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996;51(6):M270-5.
75. Peterson MD, Rhea MR, Sen A, Gordon PM. Resistance exercise for muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2010 Jul;9(3):226-37.
76. Liu C-J, Latham NK. Progressive resistance strength training for improving physical function in older adults. *Cochrane database Syst Rev.* 2009 Jan;29(3):CD002759.
77. Kryger AI, Andersen JL. Resistance training in the oldest old: consequences for muscle strength, fiber types, fiber size, and MHC isoforms. *Scand J Med Sci Sports.* 2007 Aug;17(4):422-30.

78. Schulte JN, Yarasheski KE. Effects of resistance training on the rate of muscle protein synthesis in frail elderly people. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001 Dec;11 Suppl:S111-8.
79. Verdijk LB, Gleeson BG, Jonkers R a M, Meijer K, Savelberg HHCM, Dendale P, et al. Skeletal muscle hypertrophy following resistance training is accompanied by a fiber type-specific increase in satellite cell content in elderly men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009 Mar;64(3):332-9.
80. Pyka G, Lindenberger E, Charette S, Marcus R. Muscle strength and fiber adaptations to a year-long resistance training program in elderly men and women. *J Gerontol.* 1994 Jan;49(1):M22-7.
81. Hikida RS, Staron RS, Hagerman FC, Walsh S, Kaiser E, Shell S, et al. Effects of high-intensity resistance training on untrained older men. II. Muscle fiber characteristics and nucleo-cytoplasmic relationships. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Jul;55(7):B347-54.
82. Smilios I, Piliandis T, Karamouzis M, Parlavantzas A, Tokmakidis SP. Hormonal responses after a strength endurance resistance exercise protocol in young and elderly males. *Int J Sports Med.* 2007 May;28(5):401-6.
83. Bamman MM, Hill VJ, Adams GR, Haddad F, Wetzstein CJ, Gower BA, et al. Gender differences in resistance-training-induced myofiber hypertrophy among older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Feb;58(2):108-16.
84. Ivey FM, Tracy BL, Lemmer JT, NessAiver M, Metter EJ, Fozard JL, et al. Effects of strength training and detraining on muscle quality: age and gender comparisons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000 Mar;55(3):B152-7.
85. Häkkinen K, Newton RU, Gordon SE, McCormick M, Volek JS, Nindl BC, et al. Changes in muscle morphology, electromyographic activity, and force production characteristics during progressive strength training in young and older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1998 Nov;53(6):B415-23.
86. Häkkinen K, Kraemer WJ, Newton RU, Alen M. Changes in electromyographic activity, muscle fibre and force production characteristics during heavy resistance/power strength training in middle-aged and older men and women. *Acta Physiol Scand.* 2001 Jan;171(1):51-62.

87. Macaluso A, De Vito G, Felici F, Nimmo MA. Electromyogram changes during sustained contraction after resistance training in women in their 3rd and 8th decades. *Eur J Appl Physiol*. 2000 Aug;82(5-6):418-24.
88. Reeves ND, Maganaris CN, Narici M V. Effect of strength training on human patella tendon mechanical properties of older individuals. *J Physiol*. 2003 May 1;548(Pt 3):971-81.
89. Reeves ND, Narici M V, Maganaris CN. In vivo human muscle structure and function: adaptations to resistance training in old age. *Exp Physiol*. 2004 Nov;89(6):675-89.
90. Charette SL, McEvoy L, Pyka G, Snow-Harter C, Guido D, Wiswell RA, et al. Muscle hypertrophy response to resistance training in older women. *J Appl Physiol*. 1991 May;70(5):1912-6.
91. Martel GF, Roth SM, Ivey FM, Lemmer JT, Tracy BL, Hurlbut DE, et al. Age and sex affect human muscle fibre adaptations to heavy-resistance strength training. *Exp Physiol*. 2006 Mar;91(2):457-64.
92. Lemmer JT, Hurlbut DE, Martel GF, Tracy BL, Ivey FM, Metter EJ, et al. Age and gender responses to strength training and detraining. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Aug;32(8):1505-12.
93. Ivey FM, Roth SM, Ferrell RE, Tracy BL, Lemmer JT, Hurlbut DE, et al. Effects of age, gender, and myostatin genotype on the hypertrophic response to heavy resistance strength training. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2000 Nov;55(11):M641-8.
94. Izquierdo M, Häkkinen K, Ibañez J, Garrues M, Antón A, Zúñiga A, et al. Effects of strength training on muscle power and serum hormones in middle-aged and older men. *J Appl Physiol*. 2001 Apr;90(4):1497-507.
95. Bean JF, Herman S, Kiely DK, Frey IC, Leveille SG, Fielding RA, et al. Increased Velocity Exercise Specific to Task (InVEST) training: a pilot study exploring effects on leg power, balance, and mobility in community-dwelling older women. *J Am Geriatr Soc*. 2004 May;52(5):799-804.
96. Henwood TR, Taaffe DR. Improved physical performance in older adults undertaking a short-term programme of high-velocity resistance training. *Gerontology*. 2005;51(2):108-15.

97. Buchner DM, Cress ME, de Lateur BJ, Esselman PC, Margherita AJ, Price R, et al. The effect of strength and endurance training on gait, balance, fall risk, and health services use in community-living older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1997 Jul;52(4):M218-24.
98. Greendale GA, Salem GJ, Young JT, Damesyn M, Marion M, Wang MY, et al. A randomized trial of weighted vest use in ambulatory older adults: strength, performance, and quality of life outcomes. *J Am Geriatr Soc.* 2000 Mar;48(3):305-11.
99. Holviala JHS, Sallinen JM, Kraemer WJ, Alen MJ, Häkkinen KKT. Effects of strength training on muscle strength characteristics, functional capabilities, and balance in middle-aged and older women. *J strength Cond Res.* 2006 May;20(2):336-44.
100. Schlicht J, Camaione DN, Owen S V. Effect of intense strength training on standing balance, walking speed, and sit-to-stand performance in older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001 May;56(5):M281-6.
101. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250-8.
102. Rieu I, Balage M, Sornet C, Giraudet C, Pujos E, Grizard J, et al. Leucine supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. *J Physiol.* 2006;575(Pt 1):305-15.
103. Norton LE, Wilson GJ, Layman DK, Moulton CJ, Garlick PJ. Leucine content of dietary proteins is a determinant of postprandial skeletal muscle protein synthesis in adult rats. *Nutr Metab Nutrition & Metabolism.* 2012 Jan;9(1):67.
104. Casperson SL, Sheffield-Moore M, Hewlings SJ, Paddon-Jones D. Leucine supplementation chronically improves muscle protein synthesis in older adults consuming the RDA for protein. *Clin Nutr.* 2012 Aug;31(4):512-9.
105. Drummond MJ, Rasmussen BB. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 May;11(3):222-6.

106. Luiking YC, Deutz NE, 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*. 2014 Jan 22;13(1):9.
107. Leenders M, Verdijk LB, Van der Hoeven L, Van Kranenburg J, Nilwik R, Wodzig WKWH, et al. Protein supplementation during resistance-type exercise training in the elderly. *Med Sci Sports Exerc*. 2013 Mar;45(3):542-52.
108. Bonnefoy M, Laville M, Ecochard R, Jusot JF, Normand S, Maillot S, et al. Effects of branched amino acids supplementation in malnourished elderly with catabolic status. *J Nutr Health Aging*. 2010 Aug;14(7):579-84.
109. Verdijk LB, Jonkers RAM, Gleeson BG, Beelen M, Meijer K, Savelberg HHCM, et al. Protein supplementation before and after exercise does not further augment skeletal muscle hypertrophy after resistance training in elderly men. *Am J Clin Nutr*. 2009 Feb;89(2):608-16.
110. Ceglia L. Vitamin D and its role in skeletal muscle. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Nov;12(6):628-33.
111. Stout JR, Sue Graves B, Cramer JT, Goldstein ER, Costa PB, Smith AE, et al. Effects of creatine supplementation on the onset of neuromuscular fatigue threshold and muscle strength in elderly men and women (64 - 86 years). *J Nutr Health Aging*. 2007;11(6):459-64.
112. Rodacki CLN, Rodacki ALF, Pereira G, Naliwaiko K, Coelho I, Pequito D, et al. Fish-oil supplementation enhances the effects of strength training in elderly women. *Am J Clin Nutr*. 2012 Feb;95(2):428-36.
113. Bobeuf F, Labonte M, Dionne IJ, Khalil a. Combined effect of antioxidant supplementation and resistance training on oxidative stress markers, muscle and body composition in an elderly population. *J Nutr Health Aging*. 2011 Dec;15(10):883-9.
114. Wall BT, Hamer HM, de Lange A, Kiskini A, Groen BBL, Senden JMG, et al. Leucine co-ingestion improves post-prandial muscle protein accretion in elderly men. *Clin Nutr*. 2013 Jun;32(3):412-9.

115. Godard MP, Williamson DL, Trappe SW. Oral amino-acid provision does not affect muscle strength or size gains in older men. *Med Sci Sports Exerc.* 2002 Jul;34(7):1126-31.
116. 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 Jan;60(1):16-23.
117. Saka B, Kaya O, Ozturk GB, Erten N, Karan MA. Malnutrition in the elderly and its relationship with other geriatric syndromes. *Clin Nutr.* 2010 Dec;29(6):745-8.
118. McMinn J, Steel C, Bowman A. Investigation and management of unintentional weight loss in older adults. *BMJ.* 2011 Jan 29;342(mar29 1):d1732.
119. Kinoshian B, Jeejeebhoy KN. What is malnutrition? Does it matter? *Nutrition.* 1995;11(2 Suppl):196-7.
120. McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 1994 Apr 9;308(6934):945-8.
121. Burgos R, Sarto B, Elío I, Planas M, Forga M, Cantón A, et al. Prevalence of malnutrition and its etiological factors in hospitals. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):469-76.
122. Milà Villarroel R, Formiga F, Duran Alert P, Abellana Sangrà R. Prevalencia de malnutrición en la población anciana española: una revisión sistemática. *Med Clin.* 2012 Nov 3;139(11):502-8.
123. Kaiser MJ, Bauer JM, Rämsch C, Uter W, Guigoz Y, Cederholm T, et al. Frequency of malnutrition in older adults: a multinational perspective using the mini nutritional assessment. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Sep;58(9):1734-8.
124. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2012 May;15(3):213-9.
125. Briefel RR, McDowell MA, Alaimo K, Caughman CR, Bischof AL, Carroll MD, et al. Total energy intake of the US population: the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Am J Clin Nutr.* 1995 Nov;62(5 Suppl):1072S - 1080S.

126. Hallfrisch J, Muller D, Drinkwater D, Tobin J, Andres R. Continuing diet trends in men: the Baltimore Longitudinal Study of Aging (1961-1987). *J Gerontol*. 1990 Nov;45(6):M186-91.
127. Smit E, Nieto FJ, Crespo CJ, Mitchell P. Estimates of animal and plant protein intake in US adults: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *J Am Diet Assoc*. 1999 Jul;99(7):813-20.
128. Das SK, Moriguti JC, McCrory MA, Saltzman E, Mosunic C, Greenberg AS, et al. An underfeeding study in healthy men and women provides further evidence of impaired regulation of energy expenditure in old age. *J Nutr*. 2001 Jun;131(6):1833-8.
129. Morley JE. Decreased food intake with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Oct;56 Spec No:81-8.
130. Benini L, Castellani G, Bardelli E, Sembenini C, Brentegani MT, Caliari S, et al. Omeprazole causes delay in gastric emptying of digestible meals. *Dig Dis Sci*. 1996 Mar;41(3):469-74.
131. Di Francesco V, Zamboni M, Dioli A, Zoico E, Mazzali G, Omizzolo F, et al. Delayed postprandial gastric emptying and impaired gallbladder contraction together with elevated cholecystokinin and peptide YY serum levels sustain satiety and inhibit hunger in healthy elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Dec;60(12):1581-5.
132. Fukunaga A, Uematsu H, Sugimoto K. Influences of aging on taste perception and oral somatic sensation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005 Jan;60(1):109-13.
133. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *JAMA*. 1997;278(16):1357-62.
134. Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, Residori L, Bissoli L, Bosello O, et al. The anorexia of aging. *Dig Dis*. 2007 Jan;25(2):129-37.
135. Nakanishi N, Fukuda H, Takatorige T, Tatara K. Relationship between self-assessed masticatory disability and 9-year mortality in a cohort of community-residing elderly people. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Jan;53(1):54-8.
136. Wakabayashi H. Presbyphagia and sarcopenic dysphagia: association between aging, sarcopenia, and deglutition disorders. *J Frailty Aging*. 2014;3(2):97-103.

137. Clavé P, Verdaguer A, Arreola V. Disfagia orofaríngea en el anciano. *Med Clin*. 2005 May 21;124(19):742-8.
138. Donini LM, Scardella P, Piombo L, Neri B, Asprino R, Proietti a R, et al. Malnutrition in elderly: social and economic determinants. *J Nutr Health Aging*. 2013 Jan;17(1):9-15.
139. Payette H, Gray-Donald K, Cyr R, Boutier V. Predictors of dietary intake in a functionally dependent elderly population in the community. *Am J Public Health*. 1995 May;85(5):677-83.
140. Abbasi AA, Rudman D. Undernutrition in the nursing home: prevalence, consequences, causes and prevention. *Nutr Rev*. 1994 Apr;52(4):113-22.
141. Dupertuis YM, Kossovsky MP, Kyle UG, Raguso CA, Genton L, Pichard C. Food intake in 1707 hospitalised patients: a prospective comprehensive hospital survey. *Clin Nutr*. 2003 Apr;22(2):115-23.
142. Kondrup J, Johansen N, Plum LM, Bak L, Larsen IH, Martinsen A, et al. Incidence of nutritional risk and causes of inadequate nutritional care in hospitals. *Clin Nutr*. 2002 Dec;21(6):461-8.
143. Charlton KE, Batterham MJ, Bowden S, Ghosh A, Caldwell K, Barone L, et al. A high prevalence of malnutrition in acute geriatric patients predicts adverse clinical outcomes and mortality within 12 months. *ESPEN J*. 2013 Jun;8(3):e120-5.
144. Thompson MP, Morris LK. Unexplained weight loss in the ambulatory elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1991 May;39(5):497-500.
145. Mazolewski P, Turner JF, Baker M, Kurtz T, Little AG. The impact of nutritional status on the outcome of lung volume reduction surgery: a prospective study. *Chest*. 1999 Sep;116(3):693-6.
146. Bashir Y, Graham TR, Torrance A, Gibson GJ, Corris PA. Nutritional state of patients with lung cancer undergoing thoracotomy. *Thorax*. 1990 Mar;45(3):183-6.
147. Van Bokhorst-de van der Schueren MA, van Leeuwen PA, Sauerwein HP, Kuik DJ, Snow GB, Quak JJ. Assessment of malnutrition parameters in head and neck cancer and their relation to postoperative complications. *Head Neck*. 1997 Aug;19(5):419-25.

148. Schneider SM, Veyres P, Pivot X, Soummer A-M, Jambou P, Filippi J, et al. Malnutrition is an independent factor associated with nosocomial infections. *Br J Nutr.* 2004 Jul;92(1):105-11.
149. Lesourd B, Mazari L. Nutrition and immunity in the elderly. *Proc Nutr Soc.* 1999 Aug;58(3):685-95.
150. Breslow R. Nutritional status and dietary intake of patients with pressure ulcers: review of research literature 1943 to 1989. *Decubitus.* 1991 Feb;4(1):16-21.
151. Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1994 Feb;57(3):469-72.
152. Mowé M, Bøhmer T, Kindt E. Reduced nutritional status in an elderly population (> 70 y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr.* 1994 Feb;59(2):317-24.
153. Arora NS, Rochester DF. Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Jul;126(1):5-8.
154. Pieters T, Boland B, Beguin C, Veriter C, Stanescu D, Frans A, et al. Lung function study and diffusion capacity in anorexia nervosa. *J Intern Med.* 2000 Aug;248(2):137-42.
155. Jagoe RT, Goodship TH, Gibson GJ. The influence of nutritional status on complications after operations for lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2001 Mar;71(3):936-43.
156. Lumbers M, New SA, Gibson S, Murphy MC. Nutritional status in elderly female hip fracture patients: comparison with an age-matched home living group attending day centres. *Br J Nutr.* 2001 Jun;85(6):733-40.
157. Koren-Hakim T, Weiss A, HersHKovitz A, Otzrateni I, Grosman B, Frishman S, et al. The relationship between nutritional status of hip fracture operated elderly patients and their functioning, comorbidity and outcome. *Clin Nutr.* 2012 Apr 19;31(6):917-21.
158. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer.* 1998 Mar;34(4):503-9.

159. Naber TH, Schermer T, de Bree A, Nusteling K, Eggink L, Kruimel JW, et al. Prevalence of malnutrition in nonsurgical hospitalized patients and its association with disease complications. *Am J Clin Nutr.* 1997 Nov;66(5):1232-9.
160. Kyle UG, Pirlich M, Schuetz T, Lochs H, Pichard C. Is nutritional depletion by Nutritional Risk Index associated with increased length of hospital stay? A population-based study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(2):99-104.
161. Pirlich M, Schütz T, Norman K, Gastell S, Lübke HJ, Bischoff SC, et al. The German hospital malnutrition study. *Clin Nutr.* 2006 Aug;25(4):563-72.
162. Robinson G, Goldstein M, Levine GM. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):49-51.
163. Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003 Jun;22(3):235-9.
164. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, et al. Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Hear lung Transplant.* 2001 Mar;20(3):288-96.
165. Gariballa SE, Parker SG, Taub N, Castleden CM. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug;68(2):275-81.
166. Lawson JA, Lazarus R, Kelly JJ. Prevalence and prognostic significance of malnutrition in chronic renal insufficiency. *J Ren Nutr.* 2001 Jan;11(1):16-22.
167. Alberino F, Gatta A, Amodio P, Merkel C, Di Pascoli L, Boffo G, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2001 Jun;17(6):445-50.
168. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr.* 1998 Dec;17(6):571-8.
169. Windsor JA, Hill GL. Grip strength: a measure of the proportion of protein loss in surgical patients. *Br J Surg.* 1988 Sep;75(9):880-2.
170. Webb AR, Newman LA, Taylor M, Keogh JB. Hand grip dynamometry as a predictor of postoperative complications reappraisal using age standardized grip strengths. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1989;13(1):30-3.

171. Humphreys J, de la Maza P, Hirsch S, Barrera G, Gattas V, Bunout D. Muscle strength as a predictor of loss of functional status in hospitalized patients. *Nutrition*. 2002;18(7-8):616-20.
172. Schrader E, Baumgärtel C, Gueldenzoph H, Stehle P, Uter W, Sieber CC, et al. Nutritional Status According to Mini Nutritional Assessment is Related to Functional Status in Geriatric Patients - Independent of Health Status. *J Nutr Health Aging*. 2014 Jan;18(3):257-63.
173. Bartali B, Frongillo E a, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, et al. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun;61(6):589-93.
174. Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso-Silguero S a, Juncos-Martínez G, Romero L, Abizanda P. Nutritional Risk, Nutritional Status and Incident Disability in Older Adults. The FRADEA Study. *J Nutr Health Aging*. 2014 Jan;18(3):270-6.
175. Committee of Ministers. Resolution ResAP(2003)3 on Food and Nutritional Care in Hospitals. Strasbourg; 2003.
176. Odlund Olin a, Koochek a, Cederholm T, Ljungqvist O. Minimal effect on energy intake by additional evening meal for frail elderly service flat residents--a pilot study. *J Nutr Health Aging*. 2008 May;12(5):295-301.
177. Best RL, Appleton KM. Comparable increases in energy, protein and fat intakes following the addition of seasonings and sauces to an older person's meal. *Appetite*. 2011 Feb;56(1):179-82.
178. Silver HJ, Dietrich MS, Castellanos VH. Increased energy density of the home-delivered lunch meal improves 24-hour nutrient intakes in older adults. *J Am Diet Assoc*. 2008 Dec;108(12):2084-9.
179. Gall MJ, Grimble GK, Reeve NJ, Thomas SJ. Effect of providing fortified meals and between-meal snacks on energy and protein intake of hospital patients. *Clin Nutr*. 1998 Dec;17(6):259-64.
180. Milne AC, Potter J, Vivanti A, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane database Syst Rev*. 2009 Jan; (2):CD003288.

181. Ministerio de Sanidad y Consumo. REAL DECRETO 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. España; 2006 p. 32650-79.
182. Vaupel JW, Manton KG, Stallard E. The Impact of Heterogeneity in Individual Frailty on the Dynamics of Mortality. *Demography*. 1979;16(3):439-54.
183. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med*. 2011 Feb;27(1):17-26.
184. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56.
185. Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski S a, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006 Jun;54(6):991-1001.
186. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet*. 2013 Mar 2;381(9868):752-62.
187. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392-7.
188. Collard RM, Boter H, Schoevers R a, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Aug;60(8):1487-92.
189. Jürschik P, Nunin C, Botigué T, Escobar MA, Lavedán A, Viladrosa M. Prevalence of frailty and factors associated with frailty in the elderly population of Lleida, Spain: the FRALLE survey. *Arch Gerontol Geriatr*. 2012;55(3):625-31.
190. Garre-Olmo J, Calvó-Perxas L, López-Pousa S, de Gracia Blanco M, Vilalta-Franch J. Prevalence of frailty phenotypes and risk of mortality in a community-dwelling elderly cohort. *Age Ageing*. 2013 Jan;42(1):46-51.
191. 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(2):169-79.

192. Bouillon K, Sabia S, Jokela M, Gale CR, Singh-Manoux A, Shipley MJ, et al. Validating a widely used measure of frailty: are all sub-components necessary? Evidence from the Whitehall II cohort study. *Age*. 2013 Aug;35(4):1457-65.
193. Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in VO₂ max. *J Appl Physiol*. 1988 Sep;65(3):1147-51.
194. Pannemans DL, Westerterp KR. Energy expenditure, physical activity and basal metabolic rate of elderly subjects. *Br J Nutr*. 1995 Apr;73(4):571-81.
195. Buurman BM, Hoogerduijn JG, van Gemert EA, de Haan RJ, Schuurmans MJ, de Rooij SE. Clinical characteristics and outcomes of hospitalized older patients with distinct risk profiles for functional decline: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012 Jan;7(1):e29621.
196. Nourhashémi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, Albarède JL, Grandjean H. Instrumental activities of daily living as a potential marker of frailty: a study of 7364 community-dwelling elderly women (the EPIDOS study). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Jul;56(7):M448-53.
197. Bandeen-Roche K, Xue Q-L, Ferrucci L, Walston J, Guralnik JM, Chaves P, et al. Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Mar;61(3):262-6.
198. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Gómez-Arnedo L, Alfonso S a. Frailty and mortality, disability and mobility loss in a Spanish cohort of older adults: the FRADEA study. *Maturitas*. 2013 Jan;74(1):54-60.
199. Chang Y-W, Chen W-L, Lin F-G, Fang W-H, Yen M-Y, Hsieh C-C, et al. Frailty and its impact on health-related quality of life: a cross-sectional study on elder community-dwelling preventive health service users. *PLoS One*. 2012 Jan;7(5):e38079.
200. Bilotta C, Bowling A, Casè A, Nicolini P, Mauri S, Castelli M, et al. Dimensions and correlates of quality of life according to frailty status: a cross-sectional study on community-dwelling older adults referred to an outpatient geriatric service in Italy. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Jan;8:56.
201. Lin C-C, Li C-I, Chang C-K, Liu C-S, Lin C-H, Meng N-H, et al. Reduced health-related quality of life in elders with frailty: a cross-sectional study of community-dwelling elders in Taiwan. *PLoS One*. 2011 Jan;6(7):e21841.

202. Boyd M, Koziol-McLain J, Yates K, Kerse N, McLean C, Pilcher C, et al. Emergency department case-finding for high-risk older adults: the Brief Risk Identification for Geriatric Health Tool (BRIGHT). *Acad Emerg Med*. 2008 Jul;15(7):598-606.
203. Inouye SK, Wagner DR, Acampora D, Horwitz RI, Cooney LM, Hurst LD, et al. A predictive index for functional decline in hospitalized elderly medical patients. *J Gen Intern Med*. 1993 Dec;8(12):645-52.
204. Khandelwal D, Goel a, Kumar U, Gulati V, Narang R, Dey a B. Frailty is associated with longer hospital stay and increased mortality in hospitalized older patients. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jan;16(8):732-5.
205. Rockwood K, Stolee P, McDowell I. Factors associated with institutionalization of older people in Canada: testing a multifactorial definition of frailty. *J Am Geriatr Soc*. 1996 May;44(5):578-82.
206. Fried TR, Bradley EH, Williams CS, Tinetti ME. Functional disability and health care expenditures for older persons. *Arch Intern Med*. 2001 Nov 26;161(21):2602-7.
207. Landi F, Liperoti R, Russo A, Capoluongo E, Barillaro C, Pahor M, et al. Disability, more than multimorbidity, was predictive of mortality among older persons aged 80 years and older. *J Clin Epidemiol*. Elsevier Inc; 2010 Jul;63(7):752-9.
208. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged African Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):601-8.
209. Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*. 2005 Aug;173(5):489-95.
210. Subra J, Gillette-Guyonnet S, Cesari M, Oustric S, Vellas B. The integration of frailty into clinical practice: preliminary results from the gérontopôle. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jan;16(8):714-20.
211. Vellas B, Cestac P, Moley JE. Implementing frailty into clinical practice: we cannot wait. *J Nutr Health Aging*. 2012 Jul;16(7):599-600.

212. Bollwein J, Volkert D, Diekmann R, Kaiser MJ, Uter W, Vidal K, et al. Nutritional status according to the mini nutritional assessment (MNA®) and frailty in community dwelling older persons: a close relationship. *J Nutr Health Aging*. 2013 May;17(4):351-6.
213. Al Snih S, Raji MA, Markides KS, Ottenbacher KJ, Goodwin JS. Weight change and lower body disability in older Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Oct;53(10):1730-7.
214. Arnold AM, Newman AB, Cushman M, Ding J, Kritchevsky S. Body weight dynamics and their association with physical function and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010 Jan;65(1):63-70.
215. Ritchie CS, Locher JL, Roth DL, McVie T, Sawyer P, Allman R. Unintentional weight loss predicts decline in activities of daily living function and life-space mobility over 4 years among community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jan;63(1):67-75.
216. Sonn U, Frändin K, Grimby G. Instrumental activities of daily living related to impairments and functional limitations in 70-year-olds and changes between 70 and 76 years of age. *Scand J Rehabil Med*. 1995 Jun;27(2):119-28.
217. Ishizaki T, Watanabe S, Suzuki T, Shibata H, Haga H. Predictors for functional decline among nondisabled older Japanese living in a community during a 3-year follow-up. *J Am Geriatr Soc*. 2000 Nov;48(11):1424-9.
218. Gill TM, Murphy TE, Barry LC, Allore HG. Risk factors for disability subtypes in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 Oct;57(10):1850-5.
219. Al Snih S, Markides KS, Ottenbacher KJ, Raji MA. Hand grip strength and incident ADL disability in elderly Mexican Americans over a seven-year period. *Aging Clin Exp Res*. 2004 Dec;16(6):481-6.
220. Sayer A, Syddall H, Martin H, Patel H, Baylis D, Cooper C. The developmental origins of sarcopenia. *J Nutr Health Aging*. 2008;12(7):427-32.
221. Espinoza SE, Jung I, Hazuda H. Frailty Transitions in the San Antonio Longitudinal Study of Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2012 Feb 8;652-60.

222. Theou O, Stathokostas L, Roland KP, Jakobi JM, Patterson C, Vandervoort AA, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res.* 2011 Jan;2011:569194.
223. Crocker T, Forster A, Young J, Brown L, Ozer S, Smith J, et al. Physical rehabilitation for older people in long-term care. *Cochrane database Syst Rev.* 2013 Jan;2:CD004294.
224. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Engl J Med.* 1994 Jun 23;330(25):1769-75.
225. Børsheim E, Bui Q-UT, Tissier S, Kobayashi H, Ferrando A a, Wolfe RR. Effect of amino acid supplementation on muscle mass, strength and physical function in elderly. *Clin Nutr.* 2008;27(2):189-95.
226. National Institute for Health and Care Excellence. Nutrition support in adults: Oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition. 2006.
227. Silver HJ. Oral strategies to supplement older adults' dietary intakes: comparing the evidence. *Nutr Rev.* 2009;67(1):21-31.
228. Nieuwenhuizen WF, Weenen H, Rigby P, Hetherington MM. Older adults and patients in need of nutritional support: review of current treatment options and factors influencing nutritional intake. *Clin Nutr.* 2010 Apr;29(2):160-9.
229. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
230. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2011. Disponible a: <http://handbook.cochrane.org/>
231. Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Manual: Steps in the Academy Evidence Analysis Process. Research and Strategic Business Development. Academy of Nutrition and Dietetics; 2012. 111 p.
232. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bennahum D, Lauque S, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition.* 1999 Feb;15(2):116-22.
233. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965 Feb;14:61-5.

234. Breen L, Phillips SM. Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the “anabolic resistance” of ageing. *Nutr Metab. BioMed Central Ltd*; 2011 Jan;8(1):68.
235. Tang JE, Manolagos JJ, Kujbida GW, Lysecki PJ, Moore DR, Phillips SM. Minimal whey protein with carbohydrate stimulates muscle protein synthesis following resistance exercise in trained young men. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2007 Dec;32(6):1132-8.
236. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr.* 2009 Jan;89(1):161-8.
237. Yang Y, Breen L, Burd N a, Hector AJ, Churchward-Venne T a, Josse AR, et al. Resistance exercise enhances myofibrillar protein synthesis with graded intakes of whey protein in older men. *Br J Nutr.* 2012 Nov 28;108(10):1780-8.
238. Bembien MG, Witten MS, Carter JM, Eliot K a, Knehans a W, Bembien D a. The effects of supplementation with creatine and protein on muscle strength following a traditional resistance training program in middle-aged and older men. *J Nutr Health Aging.* 2010 Feb;14(2):155-9.
239. Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, Fiatarone Singh M a, Minson CT, Nigg CR, Salem GJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Jul;41(7):1510-30.
240. Ávila-Funes JA, Gray-Donald K, Payette H. Medición de las capacidades físicas de adultos mayores de Quebec: un análisis secundario del estudio NuAge. *Salud Publica Mex.* 2006 Dec;48(6).
241. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin.* 1995 May 27;104(20):771-6.
242. Martínez J, Onis MC, Dueñas R, Albert C, Aguado C, Luque R. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el despistaje de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam.* 2002;12:620-30.
243. Verbeke G, Molenberghs G. *Linear Mixed Models for Longitudinal Data.* 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 2000. 569 p.

244. Castellanos VH, Marra MV, Johnson P. Enhancement of select foods at breakfast and lunch increases energy intakes of nursing home residents with low meal intakes. *J Am Diet Assoc.* 2009 Mar;109(3):445-51.
245. Olin AO, Osterberg P, Hådel K, Armyr I, Jerström S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1996;20(2):93-7.
246. Barton AD, Beigg CL, Macdonald IA, Allison SP. A recipe for improving food intakes in elderly hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2000 Dec;19(6):451-4.
247. Lorefält B, Wissing U, Unosson M. Smaller but energy and protein-enriched meals improve energy and nutrient intakes in elderly patients. *J Nutr Health Aging.* 2005;9(4):243-7.
248. Odlund Olin A, Armyr I, Soop M, Jerstrom S, Classon I, Cederholm T, et al. Energy-dense meals improve energy intake in elderly residents in a nursing home. *Clin Nutr.* 2003 Apr;22(2):125-31.
249. Smoliner C, Norman K, Scheufele R, Hartig W, Pirlich M, Lochs H. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition.* 2008;24(11-12):1139-44.
250. Goetze O, Steingoetter A, Menne D, van der Voort IR, Kwiatek MA, Boesiger P, et al. The effect of macronutrients on gastric volume responses and gastric emptying in humans: A magnetic resonance imaging study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2007 Jan;292(1):G11-7.
251. De Castro JM. Macronutrient and dietary energy density influences on the intake of free-living humans. *Appetite.* 2006 Jan;46(1):1-5.
252. Westerterp-Plantenga MS. Modulatory factors in the effect of energy density on energy intake. *Br J Nutr.* 2004 Aug;92 Suppl 1:S35-9.
253. Gerstein DE, Woodward-Lopez G, Evans AE, Kelsey K, Drewnowski A. Clarifying concepts about macronutrients' effects on satiation and satiety. *J Am Diet Assoc.* 2004;104:1151-3.
254. Drewnowski A. Sensory properties of fats and fat replacements. *Nutr Rev.* 1992;50:17-20.

255. Leslie WS, Woodward M, Lean MEJ, Theobald H, Watson L, Hankey CR. Improving the dietary intake of under nourished older people in residential care homes using an energy-enriching food approach: A cluster randomised controlled study. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Aug;26(4):387-94.
256. Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Degens H, El Hajj Fuleihan G, et al. Impact of nutrition on muscle mass, strength, and performance in older adults. *Osteoporosis International*. 2013. p. 1555-66.
257. Ovesen L. Palatability and intake of two commercial liquid diets in patients with poor appetite. *Eur J Clin Nutr*. 1991 May;45(5):273-5.
258. Bolton J, Shannon L, Smith V, Abbott R, Bell SJ, Stubbs L, et al. Comparison of short-term and long-term palatability of six commercially available oral supplements. *J Hum Nutr Diet*. 1990;3(5):317-21.
259. Beck AM, Ovesen L, Schroll M. Home-made oral supplement as nutritional support of old nursing home residents, who are undernourished or at risk of undernutrition based on the MNA. A pilot trial. *Mini Nutritional Assessment. Aging Clin Exp Res*. 2002 Jun;14(3):212-5.
260. Beck AM, Damkjaer K, Beyer N. Multifaceted nutritional intervention among nursing-home residents has a positive influence on nutrition and function. *Nutrition*. 2008;24(11-12):1073-80.
261. Munk T, Seidelin W, Rosenbom E, Nielsen a L, Klausen TW, Nielsen M a, et al. A 24-h a la carte food service as support for patients at nutritional risk: a pilot study. *J Hum Nutr Diet*. 2013 Jun;26(3):268-75.
262. Munk T, Beck a M, Holst M, Rosenbom E, Rasmussen HH, Nielsen M a, et al. Positive effect of protein-supplemented hospital food on protein intake in patients at nutritional risk: A randomised controlled trial. *J Hum Nutr Diet*. 2014 Jan 31;27(2):122-32.
263. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol*. 2006;291(2):E381-7.

264. Baptista IL, Silva WJ, Artioli GG, Guilherme JPLF, Leal ML, Aoki MS, et al. Leucine and HMB differentially modulate proteasome system in skeletal muscle under different sarcopenic conditions. *PLoS One*. 2013 Jan;8(10):e76752.
265. Pereira MG, Baptista IL, Carlassara EOC, Moriscot AS, Aoki MS, Miyabara EH. Leucine supplementation improves skeletal muscle regeneration after cryolesion in rats. *PLoS One*. 2014 Jan;9(1):e85283.
266. Dardevet D, Sornet C, Balage M, Grizard J. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. *J Nutr*. 2000 Nov;130(11):2630-5.
267. 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 Jun;141(6):1070-6.
268. 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.
269. Vieillevoye S, Poortmans JR, Duchateau J, Carpentier A. Effects of a combined essential amino acids/carbohydrate supplementation on muscle mass, architecture and maximal strength following heavy-load training. *Eur J Appl Physiol*. 2010 Oct;110(3):479-88.
270. Brooks N, Cloutier GJ, Cadena SM, Layne JE, Nelsen C a, Freed AM, et al. Resistance training and timed essential amino acids protect against the loss of muscle mass and strength during 28 days of bed rest and energy deficit. *J Appl Physiol*. 2008;105(1):241-8.
271. Ispoglou T, King RFGJ, Polman RCJ, Zanker C. Daily L-leucine supplementation in novice trainees during a 12-week weight training program. *Int J Sports Physiol Perform*. 2011 Mar;6(1):38-50.
272. Moritani T, DeVries HA. Potential for gross muscle hypertrophy in older men. *J Gerontol*. 1980 Sep;35(5):672-82.

273. Magne H, Savary-Auzeloux I, Migné C, Peyron M-A, Combaret L, Rémond D, et al. Contrarily to whey and high protein diets, dietary free leucine supplementation cannot reverse the lack of recovery of muscle mass after prolonged immobilization during ageing. *J Physiol*. 2012 Apr 15;590(Pt 8):2035-49.
274. Cermak NM, Res PT, de Groot LCPGM, Saris WHM, van Loon LJC. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2012 Dec;96(6):1454-64.
275. Nelson ME, Layne JE, Bernstein MJ, Nuernberger A, Castaneda C, Kaliton D, et al. The effects of multidimensional home-based exercise on functional performance in elderly people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004 Feb;59(2):154-60.
276. Krist L, Dimeo F, Keil T. Can progressive resistance training twice a week improve mobility, muscle strength, and quality of life in very elderly nursing-home residents with impaired mobility? A pilot study. *Clin Interv Aging*. 2013 Jan;8:443-8.
277. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Aug;14(8):542-59.
278. Zermansky AG, Alldred DP, Petty DR, Raynor DK. Striving to recruit: the difficulties of conducting clinical research on elderly care home residents. *J R Soc Med*. 2007 Jun;100(6):258-61.
279. Hall S, Longhurst S, Higginson IJ. Challenges to conducting research with older people living in nursing homes. *BMC Geriatr*. 2009 Jan;9:38.
280. Kiesswetter E, Pohlhausen S, Uhlig K, Diekmann R, Lesser S, Heseker H, et al. Malnutrition is related to functional impairment in older adults receiving home care. *J Nutr Health Aging*. 2013 May;17(4):345-50.
281. Economic Policy Committee and the European Commission. The impact of ageing in public expenditure: projections for the EU25 Member States on pensions, health care, long-term care, education and unemployment transfers (2004-2050). 2006.

282. Chima CS, Barco K, Dewitt ML, Maeda M, Teran JC, Mullen KD. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalized in the medicine service. *J Am Diet Assoc.* 1997 Sep;97(9):975-8.
283. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson M-M, Conright KC, Lewis C, Tariq S, et al. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr.* 2002 Feb;75(2):308-13.

