



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO
SARCOPENIA ASOCIADA A INGESTA
PROTEICA DEFICITARIA

Autor: Marta Fisac Galán

Convocatoria: Junio 2019

Tutor: Beatriz Teresa Beltrán de Miguel

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Abstract.....	3
3. Introducción.....	4
4. Objetivos.....	5
5. Métodos.....	5
6. Resultados y discusión.....	6
7. Conclusiones.....	19
8. Bibliografía.....	19

1. RESUMEN

La población mayor de 85 años está creciendo rápidamente en muchas sociedades debido al aumento de la esperanza de vida y la reducción de la mortalidad en edades avanzadas.

Por un lado, el propio envejecimiento se asocia con un mayor riesgo de desnutrición, multimorbilidad y discapacidad. La masa muscular, la fuerza y la función física disminuyen con la edad, lo que se asocia con el desarrollo de síndromes geriátricos como la sarcopenia.

Por otro lado, la dieta (alimentación) es un factor de riesgo modificable para múltiples afecciones relacionadas con la edad, incluyendo, de nuevo, la sarcopenia y el deterioro funcional. La proteína dietética es esencial para la función del músculo esquelético. Sin embargo, los adultos de edad avanzada han demostrado evidencia de resistencia anabólica, lo que hace que requieran mayores cantidades de proteínas para estimular la síntesis de proteínas musculares. Por lo tanto, la cantidad diaria recomendada de proteína en las edades avanzadas podrían ser mayores que muchas de las recomendaciones dietéticas actuales. Las etiologías y mecanismos responsables de la resistencia anabólica no se entienden completamente, pero la microbiota intestinal está implicada en muchos de los mecanismos postulados para la misma, directa o indirectamente. Esta microbiota intestinal cambia con la edad y está influenciada por las proteínas de la dieta, por lo que, a su vez, el microbioma intestinal tienen un papel en la función del músculo esquelético. Esto lleva a la hipótesis de que el microbioma intestinal podría modular la respuesta individual a las proteínas en la dieta.

2. ABSTRACT

The population of older adults aged 85 years and over (the very old) is growing rapidly in many societies because of increases in life expectancy and reduced mortality at older ages.

On one hand, very old age is associated with increased risks of malnutrition, multimorbidity, and disability. Muscle mass, strength, and physical function are known to decline with age. This is associated with the development of geriatric syndromes including sarcopenia.

On the other hand, diet (alimentation) is a modifiable risk factor for multiple age-related conditions, including, again, sarcopenia and functional decline. However, older adults have shown evidence of anabolic resistance, where greater amounts of protein are required to stimulate muscle protein synthesis. Thus, protein requirements with ageing might be greater than many current dietary recommendations. The etiologies and mechanisms responsible for anabolic resistance are not fully understood, but the gut microbiota is implicated in many of the postulated mechanisms for anabolic resistance, either directly or indirectly. The gut microbiota change with age and are influenced by dietary protein; in turn, research also implies a role for the gut microbiome in skeletal muscle function. This leads to the hypothesis that the gut microbiome might modulate individual response to protein in the diet.

3. INTRODUCCIÓN

El enorme crecimiento de la población anciana es uno de los cambios más significativos que se han dado en las sociedades desarrolladas en la segunda mitad del siglo XX. El elemento fundamental que condiciona el envejecimiento de la población es la combinación entre unas tasas de natalidad bajas con unas de mortalidad en descenso. Así, a lo largo de las últimas décadas, la combinación de dichos factores junto con una mejora en las condiciones de vida ha hecho que se alcance una mayor esperanza de vida [1].

Debido al incremento de este grupo poblacional se considera de vital importancia conocer sus aspectos nutricionales básicos, especialmente para aquellas personas mayores de 85 años. La ingesta adecuada de nutrientes es fundamental para el bienestar físico, psicológico y social en todas las etapas de la vida. La dieta es un factor determinante y modificable del estilo de vida, asociado al desarrollo y tratamiento de múltiples afecciones y enfermedades relacionadas con la edad. Entre ellas, se incluyen la cardiopatía isquémica, el accidente cerebrovascular, la arteriosclerosis, la diabetes de tipo 2, la enfermedad de Alzheimer, la obesidad, así como múltiples cánceres; éstas constituyen, con frecuencia, las principales causas de morbimortalidad en la sociedad occidental [2].

La adherencia a una dieta rica en nutrientes y con un elevado índice de calidad es importante durante toda la vida, pero, especialmente, en edades avanzadas donde las enfermedades anteriormente citadas tienen mayor prevalencia [2]. Por ejemplo, existe evidencia de que un aumento de 1 o 2 porciones de fruta y verdura al día podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en un 30% [3]. Un consumo elevado de grasas saturadas y grasas trans aumenta el colesterol LDL y disminuye el HDL, ambos factores de riesgo para la enfermedad cardíaca, que puede persistir en la edad avanzada [4]. Una dieta rica en grasas y azúcares y baja en fruta, verdura y fibra se asocia con diferentes tipos de cáncer, principalmente del tracto gastrointestinal [4]. Por último, existen varios estudios que indican un posible efecto protector de los ácidos ω -3 en la ECV, la demencia y la pérdida de masa muscular asociada a la edad [4].

En general, la masa corporal, la tasa metabólica basal y los requerimientos nutricionales disminuyen conforme avanza la edad, lo que puede llegar a poner en riesgo la ingesta nutricional de las personas mayores, ya que, en muchas ocasiones, la disminución de la ingesta es mayor que la reducción del gasto de energía, perdiéndose peso corporal [2]. Es por ello por lo que se asocia la edad avanzada a un mayor riesgo de malnutrición, un estado nutricional en el que un desequilibrio, como la deficiencia o exceso de energía, o bien de macro o micronutrientes, puede llegar a originar efectos adversos para la salud, así como en tejidos, órganos, tamaño, composición y función corporales. Las deficiencias de micro y macronutrientes también se han asociado, en repetidas ocasiones, con enfermedades y enfermedades relacionadas con la edad [2]. Por ejemplo, un estado bajo de vitamina D puede aumentar el riesgo de mortalidad, deterioro cognitivo, disminución de fuerza muscular, enfermedad cardiovascular y depresión [4]. Por otro lado, se ha encontrado que bajos niveles de vitamina B, especialmente de folato, B12 y B6, están asociados con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y deterioro cognitivo [3]. La ingesta inadecuada de proteínas se ha relacionado con una función muscular deficiente y un deterioro físico en personas mayores, incluyendo a los mayores de 85 años [2].

Sin embargo, a pesar de la evidencia epidemiológica del papel de la nutrición en la salud y el correcto funcionamiento de los adultos de edad avanzada, los requisitos nutricionales de este grupo de edad no se conocen bien. En concreto, la información es muy limitada, en cuanto a requerimientos energéticos y de macro y micronutrientes, para los mayores de 85 años; las necesidades nutricionales de este grupo pueden diferir del que comprende a personas entre edades de 65-74 años. La OMS ha pedido una revisión de las recomendaciones dietéticas

actuales para estos adultos, de manera que estas puedan ser usadas para abordar las necesidades nutricionales de su, cada vez, más predominante población envejecida [5].

El hecho de no conocer los requerimientos nutricionales en este grupo tan amplio de edad hace que muchas enfermedades, como la sarcopenia, que parecen estar íntimamente relacionadas con la ingesta proteica, se den cada vez con mayor prevalencia [6]. Además, el no tener datos para establecer unas estrategias o pautas nutricionales que consigan reconducir la enfermedad, hace que esa prevalencia solo vaya en aumento, suponiendo un gasto carga sanitaria económica importantísima [7]. La sarcopenia es una afección que se caracteriza por la pérdida generalizada y progresiva de la masa muscular, la reducción de la fuerza muscular y el deterioro funcional resultante. Existen varios factores que pueden desencadenar esta afección, como son la edad, las deficiencias nutricionales, los cambios hormonales, los trastornos metabólicos, las comorbilidades, la inflamación, los efectos adversos de los medicamentos, la predisposición genética y otros de menor interés. Todos ellos conllevan a una reducción de la masa y la fuerza muscular, que, a su vez, desembocan en un estado sarcopénico. Este último conduce a la debilidad y a una movilidad reducida, con la posterior función fisiológica reducida; al mismo tiempo, esto conduce a la reducción del ejercicio y actividad física. Finalmente, todos estos factores desembocan en una mayor pérdida de masa y fuerza musculares, completando así una espiral descendente hacia la sarcopenia [7].

3. OBJETIVOS

Revisión bibliográfica que refleje la problemática nutricional asociada a la enfermedad de sarcopenia, relacionada, a su vez, a la edad avanzada (>85 años), y que podría justificar el mayor requerimiento nutricional de proteínas para preservar la masa, fuerza y función muscular. Se profundizará en los factores, desde el punto de vista dietético, que pueden llevar a la enfermedad citada, como es la ingesta de proteínas y, como tema de creciente actualidad se abordará la bibliografía disponible sobre la influencia de la alimentación en el microbioma intestinal, relacionado directamente con la resistencia anabólica.

4. MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando la base de datos PubMed y Scielo. Para ello, se han realizado tres búsquedas introduciendo como palabras clave “nutrition”, “sarcopenia” y “malnutriton”. Además, se han establecido los siguientes filtros:

- Artículos publicados en los últimos 5 años
- Artículos a los cuales se tuviese acceso al texto completo de manera gratuita (“free full text”)
- Revisión bibliográfica (“review”)
- Artículos relacionados con la especie humana
- Se ha añadido un filtro adicional de edad y se ha personalizado para personas mayores de 85 años, para enfatizar la necesidad de investigación.

El resultado encontrado han sido 117 artículos para “nutrition”, 40 para “sarcopenia” y 43 para “malnutrition”. A continuación, se han ido seleccionando los artículos relacionados con la ingesta proteica, la masa y fuerza muscular, la sarcopenia, fragilidad y debilidad y la malnutrición en personas mayores de 85. Finalmente, se han revisado un total de 11 artículos que cumplieran con todos los filtros aplicados y que se relacionaban con el tema de interés.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Sarcopenia: pérdida de masa muscular con la edad

El músculo esquelético tiene varias funciones importantes más allá de la locomoción, como son la captación de glucosa estimulada por la insulina, la influencia en la densidad ósea a través de la fuerza mecánica sobre los huesos y el metabolismo de las proteínas en todo el cuerpo [8].

La sarcopenia es un síndrome geriátrico definido como la pérdida de masa y función esquelética relacionada con la edad [8].

Desde la mitad de la década de los veinte años hasta la madurez o mediana edad, la masa y fuerza muscular disminuyen, particularmente en los individuos habitualmente sedentarios. Se trata de un proceso gradual; inicialmente, este proceso es lento, estimándose la pérdida de fuerza muscular de, aproximadamente, un 10% por década; sin embargo, esta pérdida se acelera aún más después de los 60 y los 70 años. Con ello, se concluye que las personas en edad más avanzada tienen únicamente el 30-40% de su fuerza máxima en la edad adulta [9].

Para la práctica clínica, el Grupo de Trabajo Europeo sobre Sarcopenia en Ancianos (EWGSOP) elaboró en 2010 un documento de consenso en donde se definieron los criterios diagnósticos de sarcopenia, los estadios evolutivos y las categorías según su causa [9].

Para el diagnóstico de sarcopenia han de reunirse los siguientes criterios: en primer lugar, se tiene que dar una masa muscular baja y, además, se tiene que dar uno de los dos siguientes requisitos adicionales: una fuerza muscular baja o un bajo rendimiento físico [9].

Dentro de los estadios evolutivos, en primer lugar, se encuentra la pre-sarcopenia o pérdida de masa muscular sin consecuencias en la función; en segundo lugar, la sarcopenia o masa muscular baja unida a menor fuerza muscular o menor rendimiento; en último lugar, la sarcopenia grave o masa muscular baja unida a menor fuerza muscular y menor rendimiento físico [9].

En cuanto a la categoría según la causa, podemos agrupar la sarcopenia en primaria y secundaria. La primera se relaciona con la edad y no tiene asociada ninguna causa evidente, salvo el envejecimiento. La sarcopenia secundaria puede estar relacionada con la actividad, las enfermedades o la nutrición [8,9].

- Sarcopenia secundaria relacionada con la actividad: la causa es el sedentarismo o ingravidez.
- Sarcopenia secundaria relacionada con las enfermedades: la etiología es un fracaso orgánico avanzado a nivel renal, hepático, cardíaco, pulmonar y cerebral, o también puede darse por enfermedades inflamatorias, endocrinas o neoplásicas.
- Sarcopenia secundaria relacionada con la nutrición: producida por una ingesta dietética insuficiente de proteínas y/o energía, como ocurre en el síndrome de malabsorción, en trastornos digestivos o con medicamentos anorexígenos.

Para demostrar el hecho de que no cubrir los requerimientos nutricionales en los adultos en edad avanzada es un factor asociado a la sarcopenia, se recurre a la revisión de un estudio clínico realizado en México [10]. Se trata de un estudio observacional, analítico prospectivo, de casos y controles en pacientes mayores de 60 años del servicio de consulta externa de un centro médico de dicho país. En él, se comparó la ingesta energética y nutricional en personas con baja y adecuada masa muscular.

Para dividir a los pacientes en casos y controles, se aplicó a cada sujeto una serie de cuestionarios para determinar la ingesta proteica, la actividad física y pruebas diagnósticas para sarcopenia (porcentaje de masa muscular, fuerza manual y velocidad de marcha). Los resultados obtenidos se describen a continuación [10].

De los 110 sujetos que participaron, 55 fueron clasificados como casos y 55 como controles. 28 participantes (25,45%) no presentaron sarcopenia, las tres variables de diagnóstico se encontraron en parámetros adecuados; 27 pacientes (28,18%) tuvieron un porcentaje de masa muscular inferior a los parámetros normales, pero adecuados valores de fuerza manual y velocidad de marcha. Estos últimos fueron clasificados en estadio de pre-sarcopenia y se tomaron como controles. 31 sujetos (28,18%) se diagnosticaron con sarcopenia al presentar baja masa muscular y al menos una variable de función muscular deficiente (fuerza muscular o rendimiento físico). Por último, 24 adultos (21,85%) fueron clasificados en el estadio de sarcopenia grave al presentar baja masa muscular y deterioro en fuerza y rendimiento.

Los controles son más jóvenes que los casos en 2,78 años. El índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje de grasa resultaron mayores en los casos que en los controles, la diferencia es estadísticamente significativa.

Variable	Controles	Casos	χ^2	Pearson
Género (*)	17 mujeres 38 hombres	39 mujeres 16 hombres	17,6058	0,000
Estado civil (*)	44 con pareja 11 sin pareja	34 con pareja 21 sin pareja	4,4051	0,036
Nivel socioeconómico (*)	40 bajo 14 medio 1 alto	26 bajo 21 medio 1 alto	7,6364	0,022
IMC (*)	8 normopeso 18 sobrepeso 22 obesidad I	12 normopeso 30 sobrepeso 8 obesidad I	11,3333	0,023

(*) Variable con diferencia estadísticamente significativa

Figura 1. Correlación de género, variables sociodemográficas (estado civil y nivel socioeconómico) e IMC con la presencia de sarcopenia [10]

La masa muscular es mayor en controles que en casos casi un 7%, se observa mayor fuerza manual y menor tiempo de velocidad de marcha en controles con diferencia estadísticamente significativa. El deterioro de estos factores podría explicar el aumento en el riesgo de caídas e ingravidez en el paciente geriátrico.

Tanto la ingesta de proteína total como la ingesta de proteína expresada en g/kg de peso/día son mayores en los controles, destacando que el promedio del consumo de proteína animal es mayor en estos y de proteína vegetal en los casos.

Respecto a la grasa hay una diferencia del 9% entre casos y controles.

Respecto a la actividad física, no se halló diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles.

Variable	Media de controles	Media de casos	Diferencia de medias	Desviación estándar	IC 95%	P
%grasa corporal (*)	30,38	40,27	-9,89	1,60	-13,06/-6,73	0,0000
% masa muscular (*)	38,55	31,17	7,38	0,81	5,77/8,99	0,000
Fuerza de presión manual (kg) (*)	28,48	14,99	13,48	1,33	10,84/16,13	0,000
Velocidad de la marcha (m/s) (*)	1,25	0,85	0,40	0,62	0,28/0,52	0,000
Proteína total (g) (*)	58,58	47,17	11,41	3,95	3,59/19,23	0,004
Proteína animal (g) (*)	28,92	22,87	6,11	3,12	-0,78/12,3	0,053
Proteína vegetal (g) (*)	29,55	24,35	5,20	2,28	0,68/9,72	0,025
g proteína/ kg peso/ día	0,81	0,70	0,10	0,06	-0,02/0,23	0,103
MET	9,34	8,28	1,07	0,80	-0,52/2,66	0,186

(*) Variable con diferencia estadísticamente significativa

Figura 2. Diferencia de medias entre casos y controles, respecto a factores de riesgo para sarcopenia [10]

El modelo de regresión logística explica en un 37% la presencia de sarcopenia. Se obtuvo la razón de momios o razón de probabilidades (OR) de las variables estudiadas, observándose que, por cada año de escolaridad, se reduce el riesgo un 17%; por cada unidad del porcentaje de grasa, se incrementa el riesgo un 20%; por cada año de edad, se incrementa el riesgo un 8%; y por cada gramo de proteína total ingerida, se reduce el riesgo un 3%.

Variable	Razón de momios	Desviación estándar	Z	P > z	IC 95%
Escolaridad (*)	0,84	0,53	-2,83	0,005	0,74/0,95
%grasa (*)	1,21	0,49	4,70	0,000	1,12/1,31

(*) Variable con diferencia estadísticamente significativa

Figura 3. Resultado del análisis de regresión logística [10]

Se concluye que la ingesta proteica es un factor protector contra la sarcopenia, mientras que un exceso en la acumulación de grasa es un factor de riesgo para padecerla [10]. Nos centraremos en el papel de la desnutrición proteico – energética como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la sarcopenia.

Como se puede observar en la Figura 4, son varios los factores que pueden llevar a una reducción de la ingesta de proteínas en la edad avanzada [8].



Figura 4. Factores que reducen la ingesta de proteínas en adultos de edad avanzada. [8]

Por lo tanto, a medida que avanza la edad, se pierde músculo esquelético no solo por el propio proceso de envejecimiento, sino también por una ingesta proteica menor.

Numerosos estudios demuestran que la suplementación de proteínas es beneficiosa para el control del envejecimiento muscular [8,9]. Sin embargo, otros ensayos han tenido resultados contradictorios y no se ha llegado a un consenso global, lo que lleva a pensar que sea preciso un enfoque personalizado de cada paciente [8].

Las consecuencias más directas de la sarcopenia son que esta afección tiene un profundo impacto en la movilidad y capacidad de realizar las actividades diarias de manera independiente de las personas mayores. Menos evidente a corto plazo, pero también de vital importancia, es la relación entre la pérdida de masa y función muscular con un mayor riesgo de diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres y trastornos neuro-degenerativos, incluida la enfermedad de Alzheimer y la demencia. En resumen, la enfermedad tiene una morbimortalidad significativa [9].

Concepto de resistencia anabólica

La resistencia anabólica se refiere al fenómeno por el cual los adultos en edad avanzada requieren una dosis más alta de proteínas para lograr la misma respuesta en la síntesis de proteínas musculares (MPS) que un adulto joven [8].

La masa muscular esquelética está regulada por los procesos de síntesis de proteínas musculares (MPS) y degradación de proteínas musculares (MPB, del inglés *muscle protein breakdown*). Las tasas de MPS están controladas, en gran medida, por la capacidad de respuesta a los estímulos anabólicos, como es el consumo de alimentos y la actividad física. Los agentes causantes de estrés metabólico, incluyendo enfermedad, inactividad física e inflamación, tienden a tener tasas más altas en la población de mayor edad (Figura 5). El envejecimiento no parece influir en el MPB en la misma medida que en el MPS; por ello, gran parte del enfoque de la literatura sobre el envejecimiento está en el MPS [8].

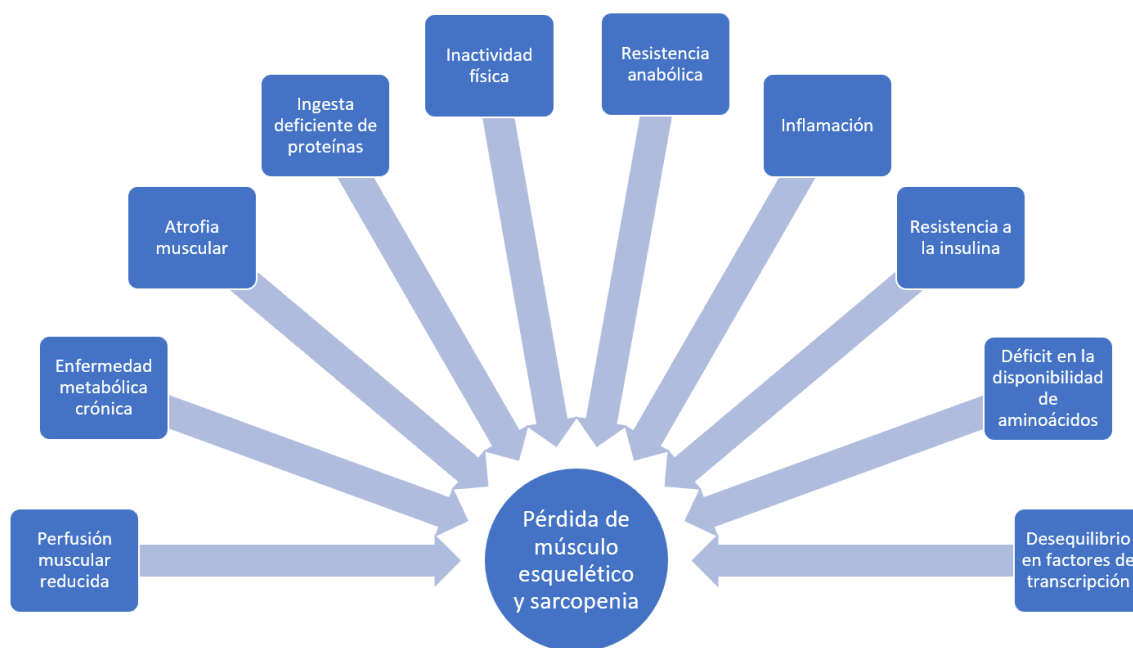


Figura 5. Factores que conducen a la pérdida de músculo esquelético y sarcopenia en los adultos de edad avanzada. [8]

La etiología y los mecanismos involucrados en la resistencia anabólica no se entienden a la perfección y pueden ser diferentes en cada caso particular de envejecimiento. Es probable que la resistencia anabólica resulte de disminuciones acumulativas en múltiples sistemas fisiológicos, con efectos tanto en MPS como en MPB; es decir, que sea fruto de una interacción dinámica de múltiples factores. Sin embargo, la resistencia anabólica se debe enfocar como algo complejo y multidimensional [11]. Las figuras 6 y 7 recogen las múltiples causas y mecanismos que pueden estar relacionados con la resistencia anabólica.

Etiología de la resistencia anabólica	
Disminución de actividad física y situaciones de reposo prolongado	Acidosis metabólica
Inflamación crónica	Resistencia a la insulina
Agentes oxidantes e inflamatorios elevados en sangre	Obesidad
Reducción de estrógenos/testosterona	Aumento de la producción de hormonas como el cortisol
Alcohol	Tabaco
Déficit de vitamina D	Reducción de la ingesta de alimentos
Situaciones de reposo prolongado	Mayor enfermedad (aguda y crónica) en los adultos de edad avanzada (afecciones catabólicas incrementadas)

Figura 6. Posibles causas de la resistencia anabólica [11]

Mecanismos involucrados en la resistencia anabólica	
Diferencias en la expresión génica de las proteínas implicadas en la MPS	Desequilibrio de proteínas de señalización clave en la vía mTOR
Disminución de la fosforilación de mTORC1	Transporte deteriorado de aminoácidos en los músculos o tejidos periféricos
Señal de traducción de mRNA disminuido	Inflamación (IFN- α , IL-6, hs-CRP o NFkB elevado)
Disminución de la fosforilación de los factores de transcripción	Desequilibrio del flujo sanguíneo en el músculo esquelético
Digestión y absorción de proteínas atenuadas	Disfunción mitocondrial
Resistencia muscular a la insulina inducida por lípidos	Aumento de la fosforilación de AMPK α , que conduce al aumento de MPB
Incremento de la producción de cortisol en el músculo por 11 β HSD1	Pérdida de células madre del músculo esquelético y denervación de fibras musculares

Figura 7. Mecanismos involucrados en la resistencia anabólica [11]

El papel potencial de la microbiota intestinal en un número sustancial de mecanismos posiblemente relacionados con la resistencia anabólica, ha hecho que se plantee una necesidad potencial de tratamiento personalizado dentro de esta población para guiar futuras intervenciones [12]. Sin embargo, los estudios que tratan el papel de la microbiota intestinal en la función del músculo esquelético son muy limitados en número, por lo que merecen una investigación adicional. Esto abre las puertas a un campo de investigación del que todavía se desconocen muchos factores.

Papel del microbioma intestinal

El microbioma intestinal está compuesto por bacterias, arqueas, virus y microorganismos eucariotas que residen en el intestino; su papel en el mantenimiento de la fisiología y la contribución a la enfermedad es un campo en investigación que evoluciona rápidamente. La capacidad metabólica de la microbiota hace que sea considerada como un órgano del cuerpo humano en sí mismo, con una serie de funciones intrínsecas propias y unas determinadas necesidades metabólicas [13].

La composición del microbioma intestinal humano depende, entre otros factores, de la edad, la dieta, la salud y la ubicación geográfica, lo que da lugar a una variabilidad individual significativa [14]. Es una composición dinámica, que varía a lo largo de toda la existencia, cambia rápidamente entre el nacimiento y la primera etapa de la infancia y luego se vuelve más estable. Sin embargo, las investigaciones muestran que, en la edad avanzada, se vuelve a ser más propenso al cambio en la composición del microbioma intestinal, acelerándose, de nuevo, dicho proceso [13,14].

Entre los pacientes hospitalizados de mayor edad, la polifarmacia se ha asociado con la disbiosis o desequilibrio de la microbiota intestinal. Los adultos de edad avanzada tienden a recibir tratamiento con antibióticos de manera más frecuente y se ha establecido que estos causan cambios significativos en la composición de la microbiota [13,15]. Además, múltiples estudios transversales también han encontrado la asociación entre la composición del microbioma intestinal y la fragilidad [15].

Con ello, se concluye que, a medida que avanza la edad y aumenta la fragilidad, la resistencia del microbioma intestinal se reduce, es decir, se vuelve más vulnerable a los medicamentos, a las enfermedades y a los cambios en el estilo de vida. Todo ello supone un cambio en la riqueza de las especies que componen el microbioma y una mayor variabilidad interindividual [13, 14,15].

El envejecimiento está asociado a la inflamación crónica, la cual, en combinación con una alteración en la composición y/o diversidad del microbioma intestinal, conduce a cambios en el metabolismo, absorción y disponibilidad de proteínas. En última instancia, contribuye a la resistencia anabólica y, por lo tanto, a la reducción de MPS y el desarrollo de sarcopenia [13, 12].

Hasta la fecha, pocos estudios han tenido la capacidad de profundizar en la capacidad operativa y la lectura funcional del microbioma intestinal en relación con el envejecimiento, pero es probable que esto arroje más luz sobre los posibles mecanismos de interacción entre la ingesta dietética y la utilización de proteínas por parte del huésped en el músculo esquelético [12].

Existe evidencia que respalda la hipótesis de que el microbioma intestinal puede influir en la salud del músculo esquelético, y viceversa; sin embargo, esto aún no se ha evaluado formalmente. Procesos como el metabolismo muscular y la inflamación pueden ser susceptibles de modulación, pero se necesita más investigación para establecer, con total seguridad, si los cambios en el microbioma intestinal contribuyen al estado del músculo esquelético [12].

Se concluye que la diversidad del microbioma intestinal, así como su metaboloma, representan perspectivas interesantes para individualizar la respuesta del músculo esquelético a las proteínas de la dieta en adultos de edad avanzada [12,13,14,15].

Influencia de la microbiota intestinal en la resistencia anabólica

Un microbioma intestinal sano desempeña un papel en muchos de los procesos fisiológicos implicados en los diversos mecanismos propuestos para el desarrollo de la resistencia anabólica. Estos incluyen la supresión de la inflamación crónica, la prevención de la resistencia a la insulina, la modulación de la expresión del gen del huésped, el aumento de la actividad antioxidante y el mantenimiento de la función de barrera intestinal [16].

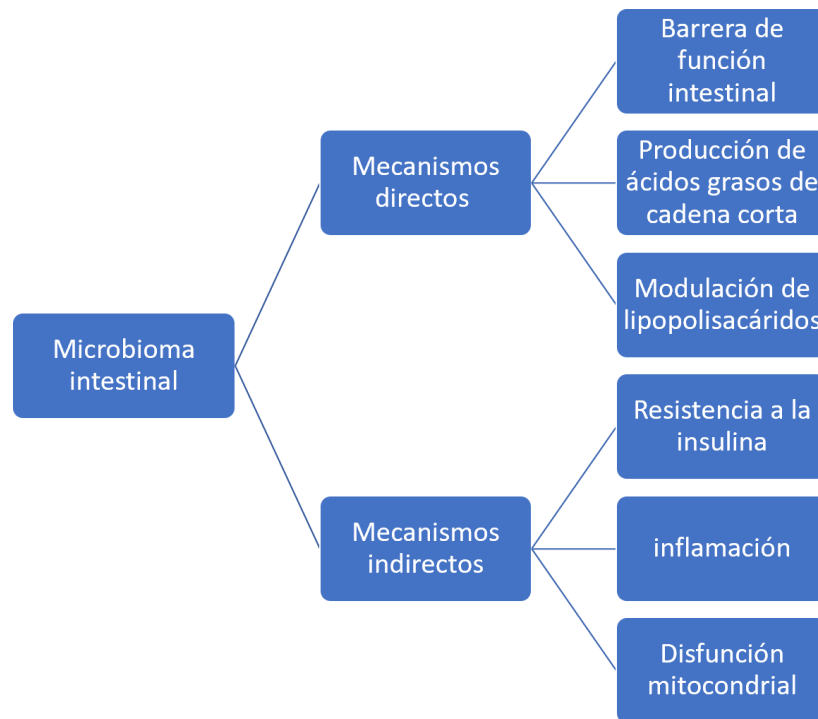


Figura 8. Mecanismos, directos e indirectos, a través de los cuales el microbioma intestinal influye en la resistencia anabólica [16].

La inflamación se ha propuesto como un factor que contribuye a la resistencia anabólica en el envejecimiento y, de hecho, se ha sugerido como un importante factor etiológico en el desarrollo de la sarcopenia. Se estudiaron las diferencias relacionadas con la edad tanto en la microbiota intestinal como en el estado inflamatorio entre las diferentes etapas de la vida adulta total, incluida la centenario; el resultado encontrado fue la disbiosis en la población de mayor edad. Esto se correlacionó con un estado inflamatorio aumentado, según los marcadores inflamatorios de sangre periférica [16,17].

El trabajo en modelos animales ha demostrado la relación existente entre el aumento de la permeabilidad intestinal con la disbiosis microbiana asociada a la edad. Esto puede facilitar la translocación de subproductos microbianos a la circulación, incluidas las endotoxinas, lo que podría influir en varios de los mecanismos relacionados con la resistencia anabólica, como la digestión y absorción de proteínas. Se ha sugerido que los promotores patógenos de la inflamación y la atrofia muscular pueden ingresar al sistema a través de este proceso [14,16].

Los adultos en edad avanzada tienden a tener una motilidad intestinal reducida, lo que puede afectar desfavorablemente la utilización de proteínas en la dieta por el intestino. De hecho, el potencial proteolítico de la microbiota intestinal parecía aumentar en la edad avanzada y, por lo tanto, puede contribuir a la resistencia anabólica de la proteína ingerida [16,18].

La producción de ácidos grasos de cadena corta (SCFAs) por la microbiota intestinal se ha asociado con el propio anabolismo y la disminución de la velocidad de producción de SCFAs puede promover la resistencia anabólica [16]. A medida que avanza la edad, hay una reducción de los genes que codifican para la expresión de proteínas que participan en las vías de la producción de SCFA. Los SCFA se producen, principalmente, mediante la fermentación de la fibra dietética, por lo que también es probable que el contenido de fibra de las fuentes proteicas de la dieta influya en el metabolismo de las proteínas [16,17].

Evidentemente, existen múltiples mecanismos por los cuales el microbioma intestinal puede influir en la resistencia anabólica en adultos de edad avanzada; es probable que sea una interacción compleja entre varios, si no es entre todos, de estos procesos postulados. La hipótesis de que la disbiosis del intestino juega un papel en la pérdida del músculo esquelético y la respuesta a la proteína aún no se ha probado. Si se respalda, la microbiota intestinal podría representar un objetivo en las intervenciones dirigidas a superar la resistencia anabólica, mantener la masa muscular y la fuerza en adultos de edad avanzada, con el objetivo de prevenir el desarrollo de sarcopenia y/o fragilidad [8,16,17,18].

También hay pruebas de que los probióticos pueden mejorar la absorción de aminoácidos de la proteína, lo que añade peso a la sugerencia de que, centrarse en la microbiota intestinal, puede mejorar la resistencia anabólica en adultos mayores [8,12].

Papel de la proteína dietética en la microbiota intestinal

El sistema digestivo consiste en una interacción compleja entre las secreciones digestivas, las condiciones intestinales y el microbioma intestinal. Los nutrientes, en primer lugar los hidratos de carbono y, en menor medida, las proteínas dietéticas, proporcionan fuentes de energía para el huésped, así como sustratos para la microbiota intestinal. En un contexto de dieta con una alta carga proteica, una proporción significativa de péptidos y proteínas pueden alcanzar el colon y aquí quedan disponibles para bacterias fermentadoras de proteínas. Por el contrario, si el consumo de proteínas en la dieta es bajo, éstas llegarán en menor proporción al colon, lo que limita el sustrato de las bacterias recién citadas [19]. Además, los cambios en la microbiota intestinal pueden afectar la biodisponibilidad de los aminoácidos dietéticos [8,12,19].

Para explicar el papel de la proteína dietética en la diversidad del microbioma intestinal, se recurrió a la revisión bibliográfica de un estudio realizado en voluntarios sanos, atletas de élite e individuos obesos o con sobrepeso [20]. El estudio se centró en la composición de la microbiota, más que en la capacidad funcional del microbioma. En él, se concluyó que la fuente de proteínas parecía influente en la composición de la microbiota intestinal:

- Las proteínas vegetales se asocian más con *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Roseburia*, *Eubacterium rectale* y *Ruminococcus bromii*, y menos con *Bacteroides* y *Clostridium perfringens* [20].
- La proteína animal se asoció con niveles más altos de *Bacteroides*, *Alistipes*, *Bilophila* y *Ruminococcus* y niveles más bajos de *Bifidobacterium* [20].

La fibra dietética es un factor importante en la diversidad y composición del microbioma intestinal, por lo que hay que tener en cuenta que la mayoría de las fuentes proteicas vegetales tienen un alto contenido en fibra, mientras que las animales, no [20,16,17].

También se ha relacionado la dieta occidental con unos altos niveles de *Bacteroides*; estas dietas son altas en proteínas y en grasas animales, aunque se ha sugerido que las diferencias en el contenido de grasa, y no el de proteínas, es el principal factor de influencia en este caso [20].

Papel de la proteína en el músculo esquelético

La proteína es el único macronutriente que no tiene un compuesto inactivo que sirva como reservorio en el organismo, como es el caso del glucógeno para la glucosa o los triglicéridos para los ácidos grasos. Las proteínas contráctiles del músculo esquelético son el mayor reservorio de proteínas y responden anabólicamente a la alimentación. Los aminoácidos de proteínas musculares pueden ser rápidamente liberados y utilizados por todo el organismo durante el ayuno o el estrés [23].

El crecimiento muscular depende del consumo de proteínas y la hiperaminoacidemia resultante, que estimula la síntesis de proteínas musculares (MPS) y, en menor medida, disminuye la degradación de las proteínas musculares (en inglés MPB) [23,8].

Todos los elementos de la ingesta dietética son críticos para el mantenimiento de la masa muscular, pero es de vital importancia el consumo regular y adecuado de proteínas. Varios estudios han indicado que se necesitan ingerir 25-30 g de una proteína de alta calidad para alcanzar el umbral de máxima estimulación en la síntesis de proteínas musculares (MPS) en los adultos de edad avanzada [23]. Existen dos factores importantes a la hora de optimizar esa ingesta de proteínas: la elección del momento y la distribución de esa ingesta en desayuno, comida y cena. Al menos la ingesta de 25-30g de proteínas por comida en una proximidad temporal a la actividad física, parece ser una estrategia prometedora para promover un envejecimiento saludable del músculo esquelético en las personas de edad avanzada y, probablemente, también lo sea para aquellas de más edad, las mayores de 85 años [8,23]. Además, las proteínas deben de ser de alto valor biológico, por ello se recomiendan aminoácidos esenciales, como la leucina, que ha demostrado estimular el anabolismo proteico en ancianos [23].

Cuando el consumo de proteínas en la dieta es insuficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales, se produce atrofia del músculo esquelético debido al balance negativo de proteínas, es decir, la degradación es mayor que la síntesis de proteínas musculares. Además, se produce deterioro del crecimiento muscular y deterioro funcional. Por lo tanto, es importante el consumo de cantidades adecuadas de proteínas para prevenir el desgaste muscular y mantener la función y la masa muscular esquelética [8].

Recomendaciones de proteínas

Las recomendaciones nutricionales constituyen un estándar de referencia de la ingesta de energía y nutrientes para conseguir mantener un mismo estado de salud de un grupo poblacional. Las ingestas recomendadas (IR) indican qué nutrientes y en qué cantidad deben comer los miembros de un colectivo para satisfacer los requerimientos de sus miembros.

Cuando hablamos de requerimiento nutricional nos referimos a la cantidad de un nutriente que un individuo necesita para conseguir y mantener un óptimo estado de salud, en cuanto a metabolismo y funciones. Están referidas a un solo paciente, por lo que habrá que tener en cuenta los factores del propio individuo (composición, tamaño corporal, edad, sexo, actividad física... que provocan distintos grados de absorción y aprovechamiento de los nutrientes, los relacionados con la dieta (composición nutricional, interacciones, procesos culinarios) y relacionados con el ambiente. Los requerimientos nutricionales de un grupo se definen como el valor medio de los requerimientos de los individuos de ese grupo. Las cantidades no se refieren a las que hay que ingerir todos los días, sino el promedio de ingesta en un periodo de tiempo (10-15 días).

Las recomendaciones nutricionales oficiales actuales para la ingesta de proteínas en los adultos de edad avanzada se publicaron en 2007 por la OMS [5]. Estas recomendaciones únicas varían entre 0,8 g y 1,2 g/kg de peso corporal/día y son exactamente iguales para todos los grupos de edad, independientemente del género, la actividad física o el estado de salud.

Estas cifras no se han actualizado desde la fecha de publicación, lo que significa que están basadas en publicaciones de los años 80 y 90, con tamaños de muestra relativamente pequeños, particularmente en individuos mayores de 70 años, con métodos de balance de proteínas que probablemente subestiman los requerimientos proteicos [5,23].

Sin embargo, es necesario entender porqué están siendo objeto de discusión los requerimientos nutricionales de este grupo poblacional; la razón es que el estado nutricional del anciano se ve afectado a lo largo de la vida.

Factores que influyen en el estado nutricional del anciano

El envejecimiento es un proceso fisiológico que da lugar a cambios característicos para cada especie a lo largo del ciclo vital. La OMS dice que empieza aproximadamente a los 60 años, aunque también se dice que comienza cuando se han producido el 60% de los cambios atribuibles a la edad [5].

Dentro de los factores que condicionan el estado nutricional tenemos, en primer lugar, una serie de cambios fisiológicos y morfológicos que condicionan el estado nutricional [20]:

- **Boca:** Disminuyen el olfato y el gusto, existe menor potencia masticadora, hay atrofia de papilas gustativas, pérdida de piezas dentarias, boca seca con dificultad para la masticación, formación del bolo y deglución.
- **Esófago:** los ancianos presentan menor tono del esfínter esofágico superior. Además, presentan retraso en la relajación tras deglución e incrementos en la presión de contracción faríngea.
- **Estómago:** a pesar de que no existe atrofia gástrica fisiológica y que la secreción gástrica es normal, puede haber alteración del medio ácido. También aumenta el tiempo de vaciamiento para líquidos, aunque no para sólidos.
- **Intestino delgado:** probable disminución de la absorción de calcio, disminución en la concentración de receptores para vitamina D.
- **En cuanto a la motilidad gastrointestinal,** existe retraso del tránsito intestinal
- **Órganos sensoriales:** en estas edades, se presenta deterioro de la visión y la audición. También hay atrofia de receptores olfatorios e interferencia de relaciones sociales durante la ingesta.
- **Función respiratoria:** disminución de la capacidad respiratoria, con limitación de actividades con disminución del gasto calórico.
- **Función renal:** disminución en la capacidad de concentración urinaria. Requiere mayor cantidad de agua para evitar uremia.
- **Sistema nervioso:** existe relación entre el déficit de vitaminas con ciertas manifestaciones neurológicas.

La desnutrición en personas mayores de 60 años se suele asociar, de manera más frecuente, con las enfermedades infecciosas, los problemas en la circulación y con el sistema digestivo. Los factores de riesgo para la desnutrición son [22]:

- Ingesta de alimentos inadecuada por depresión, aislamiento social, ignorancia nutricional y pobreza que puede conllevar a deficiencias nutricionales.
- Anomalías sensoriales: principalmente en la visión, gusto y olfato
- Enfermedades gastrointestinales: disfagia, odinofagia, dolor abdominal
- Deficiencias motoras: artritis, ictus, insuficiencia respiratoria o cardiaca
- Alteraciones mentales: demencia
- Dificultad para la masticación

A todo esto, hay que sumar los cambios psicológicos que influyen en el estado nutricional, como patrones de conducta, hábitos alimentarios y las respectivas situaciones que pueden alterar estas costumbres. Algunos ejemplos son la enfermedad, la hospitalización durante un periodo largo de tiempo, los hábitos alimentarios rígidos, el desinterés, la incapacidad física, la pérdida de poder adquisitivo... [22]

Todos estos factores condicionan la ingesta de alimentos en las personas mayores, que disminuye en comparación con la de los adultos más jóvenes. Este hecho hace que el estado nutricional del anciano se vea modificado.

Actualización de las recomendaciones de proteínas

Los factores que condicionan el estado nutricional del anciano (morfológicos y fisiológicos, el riesgo de desnutrición y los psicológicos) conllevan a una menor ingesta de alimentos [21,22]. Esto se traduce, a su vez, en una menor cantidad de proteína ingerida, que hemos visto que es uno de los factores que influyen en la pérdida de masa muscular [8,23].

Por ello, son muchos los países que han revisado y aumentado la ingesta recomendada de proteínas para las personas de edad avanzada, saliendo de las recomendaciones únicas propuestas por la OMS [23].

Estados Unidos y Reino Unido mantienen una línea muy similar a la propuesta por la Organización Mundial de la Salud, recomendando una ingesta de proteínas de 0,8 g/kg peso/día para todos los grupos de edad [24]. Sin embargo, son muchos los países que han adoptado nuevas pautas de ingesta dietética recomendada:

- Australia recomienda que la ingesta proteica sea, aproximadamente, un 25% más elevada en personas mayores de 65 años con respecto a los adultos más jóvenes. Sus recomendaciones generales para los ancianos sanos son de 1.1–1.2 g/kg peso/día de proteína, con un mayor requerimiento durante los períodos de mayor actividad física (resistencia y/o ejercicio de resistencia) y en presencia de enfermedades agudas o crónicas [24].
- Las Recomendaciones Nórdicas de Nutrición, recientemente actualizadas, también sugieren una ingesta de 1.1–1.3 g/kg peso/día para adultos sanos de mayor edad [24].
- Por otro lado, las pautas nutricionales de países de habla alemana (Austria, Alemania, Suiza), fueron revisadas y ligeramente aumentadas a 0,8-1,0 g de proteína/kg peso/día [24].

Es importante destacar que ninguna de estas recomendaciones nacionales aborda, específicamente, los posibles requerimientos de proteínas de los ancianos [24].

Como podemos concluir, existe una amplia gama de recomendaciones de ingesta proteica en la edad anciana que abarca desde el valor más bajo de 0,8 g/kg de peso corporal/día hasta los más altos de 1,3 g/kg peso/día (que suponen hasta algo más de un 60% más de ingesta diaria).

Sin embargo, hay pruebas recientes de que, en ancianos sanos, una ingesta de hasta el doble de las establecidas hasta el momento (0,8-1,3 g/kg de peso corporal/día) podría ser beneficiosa, en ausencia de efectos secundarios. Los estudios realizados hasta la fecha han demostrado que una ingesta diaria de proteínas de entre 1,5 g y 3 g (en condiciones especiales)/kg de peso corporal/día es beneficiosa y segura en los ancianos [24].

Todos los datos anteriores reflejan que existen muchas discrepancias entre los diferentes países y, hasta la fecha, no existe un consenso global sobre cuáles deberían ser las recomendaciones dietéticas para la población de edad avanzada y, mucho menos, para aquella mayor de los 85 años.

Si queremos analizar los requerimientos nutricionales referidos a proteínas para personas de edad avanzada, encontramos que el número de artículos para edades nonagenarias y centenarias es muy limitado. El simple hecho de añadir un filtro de edad que seleccione únicamente aquellos estudios realizados en mayores de 85 años supone que el número de publicaciones se reduzca hasta una décima parte que sin la aplicación de dicho filtro.

Varios grupos de expertos, basándose en evidencia epidemiológica y experimental, han argumentado que una mayor ingesta de proteínas de, al menos, 1,0-1,5 g/kg de peso corporal/día puede ser óptima para el músculo esquelético y la salud general en adultos de edad avanzada [24]. Sin embargo, es importante destacar que el rango de edad de los participantes en estos estudios de intervención fisiológica fue de, aproximadamente, 65 a 80 años.

Esto lleva, de nuevo, a la conclusión de la enorme necesidad de un mayor número de estudios que incluyan participantes mayores a 85 años para investigar y determinar los requerimientos nutricionales de proteínas en este grupo de población.

Además, en este punto, volvemos a plantear la cuestión de partida; las recomendaciones actuales sobre la ingesta proteica están recogidas para individuos mayores de 70 años, en rasgos generales. Sin embargo, ¿son aplicables esos requerimientos para los mayores de 85 años? Si no conseguimos resolver esta pregunta, no podemos establecer pautas nutricionales en este grupo poblacional cada vez más numeroso.

Dentro de las estrategias o pautas que se puedan llegar a establecer para esa edad avanzada habrá que tener en cuenta que muchas personas mayores pueden tener dificultades para optimizar/incrementar la ingesta de proteínas en la dieta. La adherencia a la dieta podría verse negativamente influida por los problemas anteriormente comentados [22], como los problemas de salud bucal, la alteración de la función sensorial, la disminución de la sensación de sed y la disfunción gastrointestinal. Por lo tanto, sigue siendo un aspecto crítico el hecho de desarrollar enfoques de estilo de vida innovadores, que estén basados en la evidencia y que sean más efectivos y factibles. El objetivo es que estos programas se puedan aplicar tanto para adultos en edad avanzada, como para nonagenarios y centenarios. Esto supondría la adopción y mantenimiento de estrategias de preservación de la función fisiológica y la salud.

Una ingesta elevada de proteínas, ¿podría tener algún efecto adverso?

Uno de los problemas que podríamos llegar a plantear llegados a este punto es la posible aparición de efectos perjudiciales para la salud como consecuencia de una dieta con una ingesta elevada de proteínas.

Sin embargo, el desarrollo de disfunción renal o deterioro de la salud ósea, por ejemplo, no se han respaldado por datos clínicos en humanos. Únicamente, en aquellos pacientes con disfunción renal preexistente, una ingesta alta de proteínas se asocia con un deterioro acelerado de la salud renal [23].

6. CONCLUSIONES

Todas las estrategias o pautas nutricionales sugeridas para mejorar la afección de la sarcopenia pasan por un enfoque completamente personalizado del paciente. Se ha planteado la posible individualización de la respuesta del músculo esquelético a las proteínas de la dieta y la microbiota intestinal como objetivo para superar la resistencia anabólica, íntimamente relacionada con la enfermedad.

Sin embargo, todas las recomendaciones actualizadas sobre la ingesta de proteínas hablan, exclusivamente, de recomendaciones y no de requerimientos nutricionales, lo que dificulta esa perspectiva personalizada que se pretende conseguir en guías futuras. Ni siquiera hay un consenso global que hable con claridad de las necesidades proteicas en las edades avanzadas.

Por otro lado, todos los estudios están referidos a edades comprendidas entre los 65 y los 80 años, lo que sigue planteando si, para los mayores de 85 años y objeto de este estudio, se pueden aplicar los mismos criterios que para los de 65-80 años. Se concluye la enorme necesidad de estudios para los ancianos mayores de 85 años para conseguir un enfoque de estilo de vida individual y verdaderamente efectivo en las futuras intervenciones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. [(accessed on 10 April 2019)]; Ageing and Healthy. [Internet] Available online: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-healthy>
2. Granic, A., Mendonça, N., Hill, T., Jagger, C., Stevenson, E., Mathers, J. and Sayer, A. (2018). Nutrition in the Very Old. *Nutrients*,10(3): 269.
3. Aune ,D., Giovannucci, E., Boffetta, P., Fadnes, L.T., Keum, N., Norat, T., Greenwood, D.C., Riboli, E., Vatten, L.J. and Tonstad, S. (2017) Fruit and vegetable intake and the risk of cardiovascular disease, total cancer and all-cause mortality-a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *International journal of epidemiology*, 46(3), pp.1029-1056.
4. Smith, G.I., Atherton, P., Reeds, D.N., Mohammed, B.S., Rankin, D., Rennie, M.J. and Mittendorfer, B. (2011). Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. *The American Journal of clinical nutrition*, 93(2), pp.402-12.
5. World Health Organization. [(accessed on 10 April 2019)]; Nutrition for Older People. [Internet] Available online: <http://www.who.int/nutrition/topics/ageing/en/>
6. Cruz-Jentoft, A.J., Landi, F., Schneider, S.M., Zúñiga, C., Arai, H., Boirie, Y., Chen, L.K., Fielding, R.A., Martin, F.C., Michel, J.P., Sieber, C., Stout, J.R., Studenski, S.A., Vellas, B., Woo, J., Zamboni, M. and Cederholm, T. (2014). Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age and ageing*, 43 (6), pp. 748-59.
7. Westbury, L.D., Syddall, H.E., Sanchez-Santos, M.T., Dennison, E.M., Robinson, S.M. and Cooper, C. (2017). Economic burden associated with sarcopenia: estimations from an English cohort study. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol*.
8. Welch, A.A. (2014). Nutritional influences on age-related skeletal muscle loss. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 73 (1), pp. 16-33.
9. Landi, F., Calvani, R., Tosato, M., Martone, A.M., Ortolani, E., Saveria, G., D'Angelo, E., Sisto, A. and Marzetti, E. (2016). Protein Intake and Muscle Health in Old Age: From Biological Plausibility to Clinical Evidence. *Nutrients*, 8 (5).

10. Peña-Ordóñez, G.G., Bustamante-Montes, L.P., Ramírez-Duran, N., Halley-Castillo, Elizabeth. García-Cáceres, L. (2016). Evaluación de la ingesta proteica y la actividad física asociadas con la sarcopenia en el adulto mayor. *Spanish Journal of Human*. 20(1), pp. 16-22.
11. Churchward-Venne, T.A., Breen, L. and Phillips, S.M. (2014). Alterations in human muscle protein metabolism with aging: Protein and exercise as countermeasures to offset sarcopenia. *Nutrients*, 40(2), pp. 199-205.
12. Buigues, C., Fernández-Garrido, J., Pruimboom, L., Hoogland, A.J., Navarro-Martínez, R., Martínez-Martínez, M., Verdejo, Y., Mascarós, M.C., Peris, C. and Cauli, O. (2016). Effect of a Prebiotic Formulation on Frailty Syndrome: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *International journal of molecular sciences*, 17(6).
13. O'Keefe, S.J. (2014). Towards the determination of the nutritional needs of the body and its microbiome in sickness and in health. *Current opinion in gastroenterology*, 30(2), pp.175-7.
14. Grosicki, G.J., Fielding, R.A. and Lustgarten, M.S. (2018). Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcified tissue international*, 102 (4), pp. 433-442.
15. Pérez-Cobas, A.E., Gosalbes, M.J., Friedrichs, A., Knecht, H., Artacho, A., Eismann, K., Otto, W., Rojo, D., Bargiela, R., von Bergen, M., Neulinger, S.C., Däumer, C., Heinsen, F.A., Latorre, A., Barbas, C., Seifert, J., dos Santos, V.M., Ott, S.J., Ferrer, M. and Moya, A. (2014). Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*, 62(11), pp. 1591-601.
16. Ticinesi, A., Lauretani, F., Milani, C., Nouvenne, A., Tana, C., Del Rio, D., Maggio, M., Ventura, M. and Meschi, T. (2017). Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*, 9(12).
17. Biagi, E., Nylund, L., Candela, M., Ostan, R., Bucci, L., Pini, E., Nikkila, J., Monti, D., Satokari, R., Franceschi, C., Brigidi, P. and De Vos, W. (2017). Through ageing, and beyond: gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PloS one*, 5(5), :e10667.
18. Picca, A., Fanelli, F., Calvani, R., Mulè, G., Pesce, V., Sisto, A., Pantanelli, C., Bernabei, R., Landi, F., Marzetti, E. (2018). Gut Dysbiosis and Muscle Aging: Searching for Novel Targets against Sarcopenia. *Mediators of inflammation*, 9(11), pp. 140-51.
19. Ma, N., Tian, Y., Wu, Y., Ma, X. (2017). Contributions of the Interaction Between Dietary Protein and Gut Microbiota to Intestinal Health. *Current protein & peptide science*, 18(8), pp. 795-808.
20. Singh, R.K., Chang, H.W., Yan, D., Lee, K.M., Ucmak, D., Wong, K., Abrouk, M., Farahnik, B., Nakamura, M., Zhu, T.H., Bhutani, T. and Liao, W. (2017). Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *Journal of translational medicine*, 15(1):73.
21. Davidson, J. and Getz, M. (2014). Nutritional risk and body composition in free-living Ilderly participating in congregate meal-site programs. *Journal of nutrition for the elderly*, 24(1), pp. 53-68.
22. Visvanathan, R., Newbury, J.W., Chapman, I. (2014) Malnutrition in older people: screening and management strategies. *Australian family physician*, 33(10), pp. 799-805.
23. Wurtman, J.J., Lieberman, H., Tsay, R., Nader, T., Chew, B. (1988). Calorie and nutrient intakes of elderly and young subjects measured under identical conditions. *Nutrition and metabolism*, 43(6), pp. 174-80.
24. Nowson, C., O'Connell, S. (2015). Protein Requirements and Recommendations for Older People: A Review. *Nutrients*, 7(8), pp. 6874-99.