



UNIVERSITY OF
PLYMOUTH



School of Health Professions
Faculty of Health

2022-01-01

Effect of supplementation with leucine alone, with other nutrients or with physical exercise in older people with sarcopenia: a systematic review

Patricia Casas-Agustench *School of Health Professions*

Anna Bach-Faig *Open University of Catalonia*

Enrique Conde Maldonado *Open University of Catalonia*

Diego Marqués-Jiménez *Open University of Catalonia*

Let us know how access to this document benefits you



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial-No Derivative Works 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

General rights

All content in PEARL is protected by copyright law. Author manuscripts are made available in accordance with publisher policies. Please cite only the published version using the details provided on the item record or document. In the absence of an open licence (e.g. Creative Commons), permissions for further reuse of content should be sought from the publisher or author.

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please [contact the library](#) providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Follow this and additional works at: <https://pearl.plymouth.ac.uk/hp-research>

Recommended Citation

Casas-Agustench, P., Bach-Faig, A., Conde Maldonado, E., & Marqués-Jiménez, D. (2022) 'Effect of supplementation with leucine alone, with other nutrients or with physical exercise in older people with sarcopenia: a systematic review', *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 69(8), pp. 601-613. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.10.006>

This Article is brought to you for free and open access by the Faculty of Health at PEARL. It has been accepted for inclusion in School of Health Professions by an authorized administrator of PEARL. For more information, please contact openresearch@plymouth.ac.uk.



PEARL

Effect of supplementation with leucine alone, with other nutrients or with physical exercise in older people with sarcopenia

Conde Maldonado, Enrique; Marqués-Jiménez, Diego; Casas-Agustench, Patricia; Bach-Faig, Anna

Published in:

Endocrinología, Diabetes y Nutrición

DOI:

[10.1016/j.endinu.2021.10.006](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.10.006)

Publication date:

2022

Document version:

Peer reviewed version

Link:

[Link to publication in PEARL](#)

Citation for published version (APA):

Conde Maldonado, E., Marqués-Jiménez, D., Casas-Agustench, P., & Bach-Faig, A. (2022). Effect of supplementation with leucine alone, with other nutrients or with physical exercise in older people with sarcopenia: a systematic review. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 69(8), 601-613. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.10.006>

All content in PEARL is protected by copyright law. Author manuscripts are made available in accordance with publisher policies. Wherever possible please cite the published version using the details provided on the item record or document. In the absence of an open licence (e.g. Creative Commons), permissions for further reuse of content should be sought from the publisher or author.

Efecto de la suplementación con leucina sola, junto con otro nutriente o con ejercicio físico en personas adultas mayores con sarcopenia: una revisión sistemática

Effect of supplementation with leucine alone, together with other nutrients or with physical exercise in the elderly with sarcopenia: a systematic review.

Enrique Conde Maldonado^a, Diego Marqués-Jiménez^{a,b}, Patricia Casas-Agustench^{a,c}, Anna Bach-Faig^{d,e}

^aFacultad de Ciencias de la Salud, Universitat Oberta de Catalunya (UOC), 08018 Barcelona, España; econdema@uoc.edu; dmarquesj@uoc.edu; pcasasag@uoc.edu

^b Deportivo Alavés (SAD) (Academia), 01007 Vitoria-Gasteiz, España

^cSchool of Health Professions, Faculty of Health, University of Plymouth, Plymouth, PL4 8AA, UK

^dFoodLab Research Group (2017SGR 83), Faculty of Health Sciences, Universitat Oberta de Catalunya (Open University of Catalonia, UOC), 08018 Barcelona, España; abachf@uoc.edu

^e Food and Nutrition Area, Barcelona Official College of Pharmacists, 08009 Barcelona, España

Autoras de correspondencia:

Patricia Casas-Agustench

Rambla de Poblenou, 156

08018 Barcelona

Email: pcasasag@uoc.edu

Anna Bach-Faig

Rambla de Poblenou, 156

08018 Barcelona

Email: abachf@uoc.edu

1 **Resumen**

2 **Introducción:** Las personas adultas mayores tienen un mayor riesgo de desarrollar
3 sarcopenia debido a la movilidad reducida, la desnutrición, los cambios en la dieta y
4 determinadas enfermedades. Actualmente, no existen revisiones sistemáticas que
5 analicen los efectos de la suplementación con leucina sola o como parte de un
6 suplemento, ya sea con o sin la práctica de ejercicio físico en personas adultas mayores
7 con sarcopenia. Nuestro objetivo es revisar sistemáticamente la evidencia en los
8 estudios de intervención sobre el efecto de la suplementación con leucina, ya sea sola,
9 junto con otro suplemento y con o sin ejercicio físico en personas adultas mayores con
10 sarcopenia.

11 **Materiales y métodos:** Se realizaron búsquedas bibliográficas relacionadas con el
12 tema en tres bases de datos (Pubmed/Medline, Cochrane y SciELO) buscando artículos
13 publicados antes de diciembre de 2020. Esta revisión incluye estudios de intervención
14 en personas adultas mayores de 60 años con antecedentes de sarcopenia donde los
15 investigadores informaron sobre el efecto de la suplementación con leucina, con o sin
16 ejercicio físico, en relación con los tratamientos o resultados de la enfermedad.

17 **Resultados:** La revisión sistemática identificó tres estudios de intervención que
18 examinaron el efecto de la leucina sin ejercicio físico, uno de leucina con ejercicio físico,
19 siete de leucina combinada con otro nutriente y sin ejercicio físico, y doce de leucina
20 combinada con otro nutriente y ejercicio físico. Los resultados encontraron que la
21 suplementación con leucina sola y sin ejercicio físico no mejoró los marcadores de
22 sarcopenia, mientras que las intervenciones que combinan leucina con suplementos,
23 particularmente suplementos proteicos enriquecidos con leucina, son un tratamiento
24 prometedor para la mejora de los **marcadores de sarcopenia**, ya sean con o sin ejercicio
25 físico.

26 **Conclusiones:** Se observó que la suplementación con leucina, específicamente
27 combinada con suplementos de proteínas, con y sin ejercicio físico, es una intervención
28 dietética eficaz para la mejora de la sarcopenia. Se necesitan más intervenciones
29 dietéticas para calcular las cantidades de dosis efectivas tanto para la leucina como para
30 la suplementación de nutrientes como parte integral del tratamiento.

31 **Palabras clave:** Sarcopenia, leucina, suplementación, ejercicio físico, envejecimiento,
32 personas adultas mayores

33

34

1 **Abstract**

2 **Background:** Older adults are at a greater risk of developing sarcopenia due as a result
3 of reduced mobility, malnutrition, dietary changes, and select diseases. Currently, there
4 are no systematic reviews analyzing the effects of supplementation with leucine alone or
5 as part of a supplement, either with physical exercise or without physical exercise in the
6 elderly with sarcopenia. We aim to systematically review the evidence in intervention
7 studies on the effect of supplementation with leucine, either alone, together with other
8 supplements or together with other supplements and PE in the elderly with sarcopenia.

9
10 **Materials and methods:** Bibliographic searches related to the topic were conducted in
11 three databases (Pubmed/Medline, Cochrane and SciELO) looking for articles published
12 prior to December 2020. This review includes intervention studies in older adults over 60
13 years of age with a history of sarcopenia where researchers reported on the effect of
14 leucine supplementation, with or without physical exercise, related to disease treatments
15 or outcomes.

16
17 **Results:** The systematic review identified three intervention studies examining the effect
18 of leucine without physical exercise, one of leucine with physical exercise, seven of
19 leucine paired with another nutrient and without physical exercise, and twelve of leucine
20 paired with another nutrient and physical exercise. The results found that leucine
21 supplementation alone and without physical exercise did not improve markers of
22 sarcopenia, whereas interventions pairing leucine with supplements, particularly protein-
23 supplements enriched with leucine, are a promising treatment for the improvement of
24 sarcopenic markers, whether they are with or without physical exercise.

25
26 **Conclusions:** Leucine supplementation, specifically paired with protein supplements,
27 both with and without physical exercise, was found to be an effective dietary intervention
28 for the improvement of sarcopenia. Further dietary interventions are necessary to
29 calculate effective dosage quantities for both leucine and nutrient supplementation as an
30 integral part of the treatment.

31
32
33 **Key words:** Sarcopenia, leucine, supplementation, physical exercise, aging, elderly

1 **Introducción**

2
3 El proceso normal de envejecimiento en el ser humano se presenta, a nivel fisiológico,
4 como uno de los principales factores de riesgo del deterioro funcional del organismo, así
5 como de la salud en general, provocando una mayor susceptibilidad a enfermedades.
6 Ciertos factores son inherentes a la funcionalidad del músculo esquelético como la
7 inflamación crónica de bajo grado (1), la disminución del número de células satélite y
8 unidades motoras funcionales (2), la disfunción mitocondrial (3), la disminución de los
9 niveles de hormonas anabólicas (4) y la pérdida o deficiencia a nivel proteostático (5),
10 lo que produce numerosos cambios en la composición corporal a medida que los
11 músculos se debilitan y los niveles de grasa corporal aumentan. Estos cambios dan
12 como resultado lo que se denomina sarcopenia, término que fue nombrado por primera
13 vez por Rosenberg en 1989 (6). La sarcopenia se presenta como un síndrome en el que
14 el desgaste muscular se caracteriza por una pérdida generalizada y progresiva de la
15 masa y/o calidad muscular, fuerza muscular y/o baja capacidad física producida durante
16 el envejecimiento (7). Por lo tanto, la sarcopenia puede contribuir a un mayor riesgo de
17 caídas y fracturas, trastornos de la movilidad, deterioro funcional (por ejemplo, la
18 velocidad de la marcha, el tiempo que tarda la persona en sentarse o levantarse de una
19 silla, en subir escaleras, etc.), lo que provoca un aumento en el grado de dependencia,
20 descenso de la calidad de vida, mayor riesgo de disfuncionalidad, aumento del coste
21 económico para el mantenimiento y cuidado de la salud y, en último lugar, un mayor
22 riesgo de muerte (7).

23 El reconocimiento de la sarcopenia como un síndrome geriátrico fue establecido por
24 el Grupo de Trabajo Europeo en Sarcopenia en personas adultas mayores (European
25 Working Group on Sarcopenia in Older People, EWGSOP). Este grupo de trabajo fija
26 como criterios principales para su diagnóstico clínico una función muscular deficiente
27 caracterizada por baja fuerza muscular y una masa muscular reducida (7). En el año
28 2019, la EWGSOP, en una nueva reunión para el consenso del diagnóstico de
29 sarcopenia (EWGSOP2), actualizó las pautas de definición de sarcopenia, ofreciendo
30 una definición operativa, la cual la identifica y prioriza por una disminución de la fuerza
31 muscular como parámetro principal, se confirma por una baja calidad o cantidad
32 muscular y se considera grave por un bajo rendimiento físico (8).

33 La edad es el principal factor determinante del aumento de la sarcopenia y directamente
34 proporcional al paso de los años (9). La pérdida de masa del músculo esquelético
35 comienza de forma gradual a la edad de 50 años de edad y se acelera después de los
36 70 años (9). Su prevalencia va desde un 5-13% aproximadamente entre las personas
37 de 60-70 años, hasta llegar al 50% entre los individuos de 80 años (10). Además, la

1 pérdida de la capacidad funcional en las personas adultas mayores con sarcopenia, que
2 puede comportar situaciones de inmovilidad, inestabilidad y deterioro intelectual, y se
3 identifica como un predictor de discapacidad, hospitalización y muerte, puede llegar
4 hasta un 3% anual a partir de los 60 años (10). Igualmente, la pérdida del músculo
5 esquelético asociada a la edad se debe a una interrupción en el recambio de proteínas
6 del músculo esquelético (11), causada principalmente por la falta de ejercicio físico y la
7 desnutrición proteica, siendo ambos motivos las principales causas de sarcopenia (12).
8 El sedentarismo y los hábitos alimentarios pueden afectar a las condiciones músculo-
9 esqueléticas de una persona adulta mayor. El ejercicio físico, sobre todo, los ejercicios
10 de fuerza, y las intervenciones de tipo nutricional son las estrategias más utilizadas para
11 atenuar esta pérdida de masa muscular y fuerza muscular, sobre todo, a través de la
12 mejora en la cantidad y calidad de la proteína dietética ingerida (13, 14). Por un lado, el
13 ejercicio estimula directamente la síntesis de proteína muscular post-ejercicio (13). Por
14 otro lado, evidencia reciente muestra que las recomendaciones nutricionales oficiales
15 actuales para la ingesta de proteínas en la persona adulta mayor no son suficientes
16 para provocar una síntesis proteica apreciable que disminuya el riesgo de sarcopenia
17 (16-19). Estas recomendaciones varían entre los 0,8 y 1.2 g/kg de peso corporal/día por
18 igual para todos los grupos de edad, independientemente del sexo, la actividad física o
19 el estado de salud. Sin embargo, queda demostrado que una ingesta diaria de proteínas
20 de al menos 1,2-1,5 g/kg de peso repartidas a lo largo del día, es segura y beneficiosa
21 en la población adulta mayor (14, 15). En consecuencia, se ha sugerido la ingesta de
22 unos 20-30 g de proteína de alto valor biológico (10-15 g de aminoácidos esenciales con
23 al menos 3 g de leucina), preferentemente de origen animal, repartida en las comidas
24 principales (desayuno, almuerzo y cena) como una de las principales estrategias
25 efectivas para contrarrestar el catabolismo proteico y la atrofia muscular relacionada con
26 la edad (20, 21).

27 El consumo de proteínas y, en especial, la suplementación con leucina, un aminoácido
28 esencial de cadena ramificada, es una de las estrategias más utilizadas para el aumento
29 de la síntesis proteica muscular, ya que provoca un aumento en la expresión de la vía
30 de señalización más importante que se encuentra regulada por nutrientes, denominado
31 complejo de la diana de la rapamicina de mamíferos 1 (mTORC1) (21, 22). La vía de
32 señalización mTOR interviene en diversas funciones celulares como la síntesis proteica
33 y la autofagia (21, 22). Igualmente, el consumo de proteínas ricas en leucina provoca
34 una modificación en el recambio de proteínas en los músculos esqueléticos y una
35 disminución de la proteólisis mediante la estimulación del eje de señalización formado
36 por el coactivador 1-alfa del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas
37 (PGC-1 α), que, entre otras funciones, se encarga de la regulación de la biogénesis

1 mitocondrial, la degradación proteica y la autofagia, así como del eje de señalización
2 relacionado con la proteína quinasa activada por la adenosina monofosfato (AMPK α) y
3 la sirtuina 1 (SIRT1) (SIRT1-AMPK α), formando ambos el eje SIRT1-AMPK α -PGC-1 α
4 (21, 22).

5 Al igual que el aminoácido leucina, el β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), un metabolito
6 activo que deriva del catabolismo del aminoácido leucina, se presenta como una
7 sustancia coadyuvante en la prevención de la atrofia muscular por desuso así como en
8 la mejora de la recuperación del músculo esquelético, característica propia de las
9 personas adultas mayores con sarcopenia. La principal función del HMB es aumentar la
10 síntesis proteica través de la activación de la vía de señalización mTOR y el factor de
11 crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), así como funciones anti catabólicas mediante
12 la disminución de la vía ubiquitina-proteasoma y el aumento del anabolismo proteico
13 (21, 22)

14 Por tanto, la administración de alimentos junto a suplementos de leucina o suplementos
15 proteicos enriquecidos con leucina, y la realización de ejercicio físico, se presenta como
16 una medida terapéutica prometedora en el tratamiento de los factores condicionantes
17 de la sarcopenia, como son la fuerza y masa muscular y el rendimiento físico (23), ya
18 que como muestran diferentes estudios, la administración de leucina sola no
19 proporciona los mismos resultados que si se combinan junto a suplementos proteicos y
20 ejercicio físico (22, 23).

21 Por ello, se realiza la presente revisión sistemática con el objetivo de identificar y evaluar
22 el efecto que produce la suplementación con leucina, ya sea sola, junto con otro
23 suplemento y con o sin ejercicio físico en personas adultas mayores con sarcopenia. El
24 objetivo secundario es identificar la cantidad exacta de leucina en los diferentes tipos de
25 intervenciones, así como determinar el tipo de ejercicio físico que de forma sinérgica
26 provocan una mejora en los principales marcadores de sarcopenia.

28 **Materiales y métodos**

29 El protocolo para esta revisión sistemática se registró en la base de datos PROSPERO
30 en mayo del 2021 (www.crd.york.ac.uk/PROSPERO): CRD42021243674. Esta revisión
31 sistemática se diseñó y desarrolló conforme a los criterios PRISMA para la realización
32 de revisiones sistemáticas y meta-análisis (24), **que es** un conjunto de elementos
33 mínimos basados en la evidencia para evaluar los daños y beneficios de una posible
34 intervención sanitaria.

35 Con el fin de encontrar una respuesta específica del ámbito de la nutrición y la clínica, y
36 la mejor búsqueda y análisis de la información, se revisaron varias bases de datos

1 científicas. Para acceder a las bases de datos se emplearon las siguientes bibliotecas:
2 PubMed/Medline, base de datos Cochrane y SciELO para todas las entradas, hasta el
3 30 de diciembre de 2020. Tanto el español como el inglés fueron los dos idiomas
4 preferentes para la selección de estudios. De la misma forma, no se aplicaron filtros a
5 nivel de raza o sexo para aumentar la potencia del análisis.

6 Los principales términos utilizados para la estrategia de búsqueda en las tres bases de
7 datos fueron *sarcopenia*, *leucine* y *elderly* ((*sarcopenia* [MeSH Terms] OR *sarcopenia*
8 [All Fields]) AND *Sarcopenia* [Mesh] AND (*leucine* [MeSH Terms] OR *leucine* [All Fields])
9 AND (*aged* [MeSH Terms] OR *aged* [All Fields] OR *elderly* [All Fields]), así como uno de
10 los siguientes términos de forma secundaria: *older*, *trial*, *review* y *animals*.

11 Para seleccionar los estudios incluidos en esta revisión sistemática se revisaron los
12 títulos y resúmenes de cada una de las entradas mostradas en la búsqueda,
13 **examinándose de forma completa los estudios donde los participantes cumplían de**
14 **forma exhaustiva con todos los criterios de inclusión:** a) estudios experimentales,
15 ensayos aleatorios y controlados y estudios observacionales como estudios de cohorte,
16 transversales, y de casos y controles sobre personas adultas mayores con sarcopenia;
17 b) estudios en los que se midiera al menos uno de los criterios de diagnóstico de la
18 sarcopenia, como son la masa muscular y/o fuerza muscular y/o rendimiento físico; c)
19 estudios experimentales sobre el efecto de la suplementación oral con leucina sola sin
20 ejercicio físico, suplementación oral con leucina junto a ejercicio físico, suplementación
21 oral con leucina junto a otro nutriente sin ejercicio físico y suplementación oral con
22 leucina junto a otros nutrientes y ejercicio físico en el tratamiento de las personas adultas
23 mayores con sarcopenia; d) estudios experimentales en los que la dosis de leucina
24 administrada a los sujetos del estudio viniese especificada o se pudiese calcular.

25 Al igual que con los criterios de inclusión, para eliminar aquellos artículos que no
26 cumplieren los requisitos se utilizaron los siguientes criterios de exclusión: a) estudios
27 en los que la población de estudio tuviera menos de 60 años; b) estudios en los que no
28 se incluyera un grupo placebo; c) estudios en los que el tiempo de duración fuera inferior
29 a una semana; d) **estudios que estuvieran realizados en animales, y que los resultados**
30 **se emplearan en humanos para el tratamiento de la persona adulta mayor con**
31 **sarcopenia.**

32 Para la determinación y selección de los estudios que cumplieren con el objetivo
33 principal de la presente revisión y que debieran de ser incluidos en la misma, se
34 seleccionaron y revisaron de forma independiente cada uno de los títulos y resúmenes,
35 recuperándose los textos al completo en base a los criterios de inclusión y exclusión
36 especificados para su revisión de forma independiente e individualizada. Conjuntamente

1 se realizaron referencias cruzadas para identificar y poder excluir los artículos
2 duplicados.

3 La calidad metodológica de los ensayos se evaluó mediante la aplicación de la
4 herramienta del riesgo de sesgo del Manual Cochrane 5.10 (25), mediante la evaluación
5 del sesgo. Se asignó un riesgo de sesgo bajo a aquellos estudios que abordaron cada
6 dominio presentado en la tabla de dominios de sesgo de forma apropiada y riesgo de
7 sesgo alto cuando no lo hacían. Si no hubo suficiente información disponible para
8 alcanzar una valoración del riesgo de sesgo se respondió con la valoración "riesgo poco
9 claro". La evaluación incluyó los siguientes dominios del sesgo: la generación de
10 secuencias aleatorias, el ocultamiento de la asignación, cegamiento de los participantes,
11 del personal y de los evaluadores de los resultados, datos de resultados incompletos, la
12 notificación selectiva de los resultados y otras fuentes de sesgo.

13

14 **Resultados**

15 Mediante la estrategia de búsqueda utilizada se identificaron inicialmente un total de 332
16 artículos pertenecientes a las tres bases de datos utilizadas, Pubmed (215 artículos),
17 Cochrane (112 artículos) y Scielo (5 artículos). Además, se realizó una búsqueda
18 manual de la bibliografía de 15 ensayos relevantes que no generó ningún estudio
19 adicional para su inclusión. Después de aplicar los criterios de inclusión y de exclusión,
20 eliminar los artículos repetidos, y el análisis y lectura de los artículos seleccionados, se
21 incluyeron un total de 23 estudios para la realización de la presente revisión sistemática.
22 En la Figura 1 se muestra el diagrama de flujo que describe la estrategia de búsqueda,
23 selección, eliminación e inclusión de los artículos que cumplieron con los criterios de
24 elegibilidad mencionados.

25

26

27

28

29

30

31

32

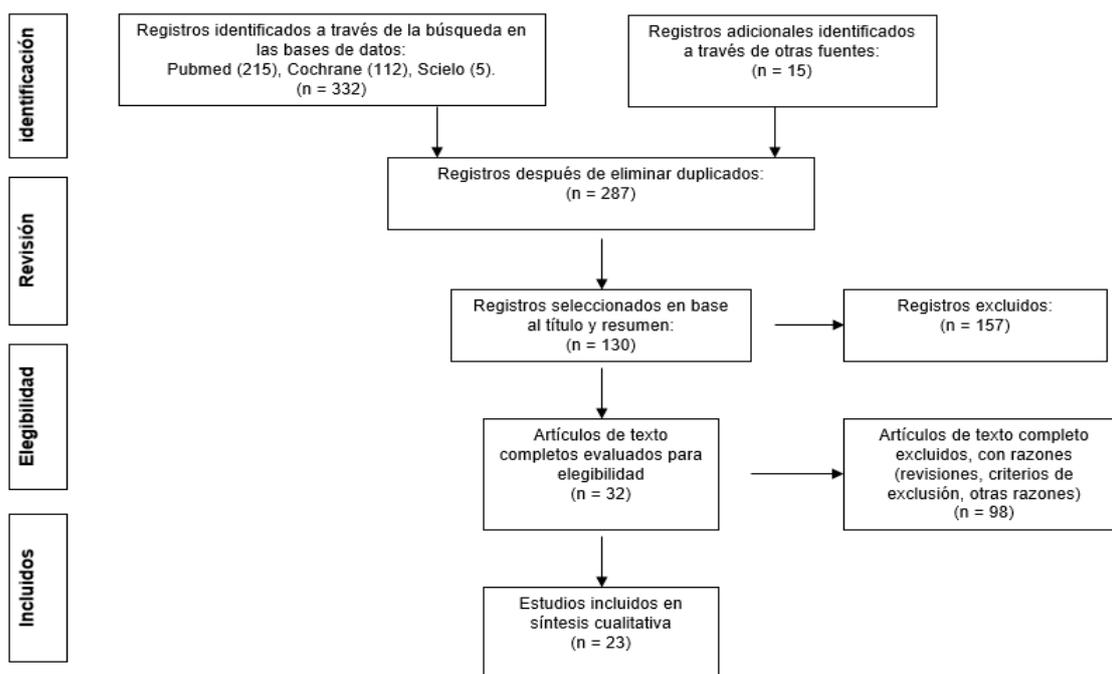
33

34

35

36

1 **Figura 1.**



19

20 Diagrama de flujo que muestra resultados de búsqueda y recuperación de estudios para la revisión

21 sistemática en base a los criterios de inclusión y de exclusión.

22

23 Los 23 estudios incluidos fueron publicados en el periodo temporal 2008-2020 (Tablas

24 1 y 2). Todas las personas adultas mayores habían sido diagnosticadas con sarcopenia

25 y tenían más de 60 años de edad.

26 Las principales características de los 23 estudios seleccionados se resumen en la tabla

27 1 y tabla 2. La información mostrada en ambas tablas hace referencia a: la fuente de

28 estudio (autor/es y año de publicación); el tipo de estudio; la edad, el sexo y el número

29 de participantes de la población de estudio; el tipo de intervención (dosis de leucina y

30 de otros ingredientes, protocolo de administración, realización de ejercicio físico,

31 duración y tipo de ejercicio), y los resultados obtenidos tras la suplementación oral con

32 leucina sola o con ejercicio físico (Tabla 1), y suplementación oral con leucina junto a

33 otro nutriente o junto a otro nutriente y ejercicio físico (Tabla 2).

34 Los principales parámetros analizados para identificar la mejora de la sarcopenia en las

35 intervenciones realizadas fueron la masa muscular y la fuerza muscular, ya que ambos

36 son los componentes clave en la determinación de la sarcopenia. También se tuvieron

37 en cuenta otros parámetros relacionados con la mejora de la calidad de vida de las

38 personas adultas mayores con sarcopenia y de pronóstico de mejora de la salud: la

39 densidad mineral ósea, la masa grasa, la funcionalidad, la sensibilidad a la insulina, la

1 resistencia física, la capacidad aeróbica, la fuerza muscular inspiratoria y la duración de
2 la rehabilitación (Tablas 1 y 2).

3 En aquellos estudios en los que junto a la suplementación, ya fuese con leucina sola o
4 junto a otro nutriente, se realizó ejercicio físico independientemente del tipo y duración,
5 o no se realizara ejercicio físico, **la suplementación nutricional se mantuvo durante todo**
6 **el tiempo que duró la intervención** (Tablas 1 y 2).

7

8

9

10

11

1 **Tabla 1. Estudios que incluyen suplementación con leucina sola con ejercicio físico y suplementación con leucina sin ejercicio físico.**

ESTUDIO, AÑO (REF)	TAMAÑO DE LA MUESTRA (n) HOMBRE/MUJERES	EDAD (años)	CANTIDAD DE LEUCINA	TIEMPO DE SUPLEMENTACIÓN	EJERCICIO FÍSICO SI/NO	DURACIÓN	TIPO DE EJERCICIO	RESULTADO
Verhoeven <i>et al.</i> 2009/ECA (26)	n: 30 H: 30 / M: 0	≥ 70	7,5 g/día	12 semanas	NO	---	---	↔ MM ↔ FM ↔ SI
Leenders <i>et al.</i> 2011/ECA (27)	n: 60 H: 60 / M: 0	≥ 70	7,5 g/día	24 semanas	NO	---	---	↔ MM ↔ FM ↔ MG
Martínez <i>et al.</i> 2020/ECA (28)	n:42 H: 14 / M: 29	≥ 65	6 g/día	6 semanas	NO	---	---	↑ MM ↑ FU
Jacob <i>et al.</i> 2019/ECA (29)	n: 19 H: 0 / M: 19	≥ 75	7,5 g/día	12 semanas	SI	60 minutos. Todos los días	5' Clm + 3 ser. x 15 rep. (ps-p, ex- p, ps-b, ja-pe) + 5' est.	↑ MM ↑ FU ↓ MG
<p>Ca: calcio; Clm: calentamiento; DMO: densidad mineral ósea; EAA: aminoácidos esenciales; ECA: ensayo aleatorio controlado; EF: ejercicio de fuerza; ER: ejercicio de resistencia; Est: estiramiento; Ex-p: extensiones de pierna; FM: fuerza muscular; FU: funcionalidad; GR: grasa; H: hombres; HC: hidratos de carbono; ; Ja-pe: jalón al pecho; M: mujeres; MCT: triglicéridos cadena media; MG: masa grasa; MM: masa muscular; n: tamaño de la muestra; Prot-S: proteína de suero; Ps-b: press de banca; Ps-p: press de piernas; Rep: repeticiones; Ser: series; SI: sensibilidad insulina; TCL: triglicéridos cadena larga; Vit. D: Vitamina D; ↑ : aumento; ↓ : disminución; ↔ : sin cambios.</p>								

2

3

4

5

- 1 Tabla 2. Estudios que incluyen suplementación con leucina junto a otro nutriente sin ejercicio y suplementación con leucina junto a
- 2 otros nutrientes y ejercicio físico.

ESTUDIO, AÑO (REF)	TAMAÑO DE LA MUESTRA (n) HOMBRE/MUJERES	EDAD (años)	SUPLEMENTO UTILIZADO (g/día)	TIEMPO DE SUPLEMENTACIÓN	EJERCICIO FÍSICO SI/NO	DURACIÓN	TIPO DE EJERCICIO	RESULTADO
Solerte <i>et al.</i> 2008/ECA (30)	n: 41 H: 41 / M: 0	66-84	8 g EAA (2,5 g LEU)	18 meses	NO	---	---	↑ MM ↓ MG ↑ SI
Ferrando <i>et al.</i> 2009/ECA (31)	n: 22 H: 7 / M: 15	≥ 65	3 x 15 g EAA (5,3 g LEU)	10 días	NO	---	---	↔ MM ↔ FM
Bauer <i>et al.</i> 2015/ECA (32)	n: 380 H: 131 / M: 249	≥ 65	2 x (20 g de Prot-S + 3 g LEU +9 g HC + 800 UI Vit. D + vitaminas y minerales)	13 semanas	NO	---	---	↑ FM ↑ MM ↑ FU
Abe <i>et al.</i> 2016/ECA (33)	n:38 H: 11 / M: 27	≥ 85	1,2 g LEU + 800 UI Vit. D + 6 g MCT	12 semanas	NO	---	---	↑ FM ↑ FU
Evans <i>et al.</i> 2017/ECA (34)	n: 42 H: 15 / M: 27	55-70	2,2 g CAR + 3 g de CREAT + 2 g LEU + 400 UI Vit. D	8 semanas	NO	---	---	↑ FM ↑ MM
Chanet <i>et al.</i> 2017/ECA (35)	n: 24 H: 0 / M: 24	≥ 70	2 (x 21 g de Prot-S + 3 g LEU +9 g HC + 3 g GR + 800 UI Vit. D + vitaminas y minerales)	6 semanas	NO	---	---	↑ FM ↑ FU ↑ MM

Hill <i>et al.</i> 2019/ECA (36)	n: 380 H: 131 / M: 249	≥ 65	2 x (20 g de Prot-S + 3 g LEU + 9 g HC + 800 UI Vit. D + 500 mg Ca + vitaminas y minerales)	13 semanas	NO	---	---	↑ FM ↑ MM ↑ FU ↑ DMO
Kim <i>et al.</i> 2012/ECA (37)	n: 155 H: 0 / M: 155	≥ 75	6 g EAA (42% LEU (2,5 g))	12 semanas	SI	60 minutos. Sin especificar veces/semana	5' Clm + 30' EF (band. elast: Flex cad-bi-tri, ex-r)	↑ FM ↑ MM ↑ FU
Rondanelli <i>et al.</i> 2016/ECA (21)	n: 130 H: 53 / M: 77	≥ 80	Prot-S 22 g+ 10,9 g EAA (4 g LEU), 4,4 g HC+ 100 UI Vit. D	12 semanas	SI	20 minutos. 5 veces/semana	5' Clm + 5' EFU (8 rep. pp, ex-r, elp, flex cad-bi-tri) + 5'aeb + 5'est.	↑ FM ↑ MM ↑ FU
Van de Bool <i>et al.</i> 2017/ECA (38)	n: 81 H: 41 / M: 40	≥ 60	3 x (4,2 g Prot-S + 4,2 gr CAS + 0,09 g/Kg/día LEU + 28,3 g HC + 4,2 g GR + Vitaminas y minerales)	16 semanas	SI	Sin especificar	Ejercicios de fuerza y aeróbicos. Sin especificar	↑ FM ↑ RFA ↑ FMI
Amasene <i>et al.</i> 2019/ECA (39)	n: 28 H: 0 / M: 28	≥ 70	20 g Prot-S (3 g LEU)	12 semanas	SI	60 minutos 2 veces/semana	EF (Flex cad-bi-tri, ex-r, ex-r) + EQ + 5' est. Carga personalizada	↑ FM ↑ MM
Kirk <i>et al.</i> 2019/ECA (40)	n: 46 H: 25 / M: 21	≥ 65	1,5 g/kg/día Prot-S + 0,09 gr/kg/día LEU	16 semanas	SI	2 veces/semana EFU + 1 vez/semana EFUN	8 EFU (ps-b, ps-p, ps-h, sent, ja-pe, flex-bi-tri) + 12 EFUN	↔ MM ↔ FM ↑ CA
Randolph <i>et al.</i> 2019/ECA (41)	n: 42 H: 13 / M: 29	65-85	12,5 g EAA (6 gr LEU)	22 semanas	SI	45 minutos 3 veces/semana	Cinta andadora	↑ FM ↑ RF ↑ FU

Yoshimura Y. <i>et al.</i> 2019/ECA (42)	n: 44 H: 14 / M: 30	≥ 75	7 g EAA (3 g LEU) + 9,7 g HC.	8 semanas	SI	Sin determinar. Todos los días	Estar de pie, pasamanos (2 series x 10 rep hasta llegar 120 rep).	↑ FM ↑ MM ↑ RFA ↑ FU
Moriwaki <i>et al.</i> 2019/ECA (43)	n: 55 H: 30 / M: 15	< 75 y ≥ 75*	2 x (2,5 g BCAA (1,4 g LEU) + 400 UI Vit. D)	12 semanas	SI	90 minutos	Estar de pie, caminar, sala rehabilitación (no especifica ejercicio)	↑ MM ↑ PC
Kirk <i>et al.</i> 2020/ECA (44)	n: 100 H: 48 / M: 52	≥ 65	1,5 g/kg/día Prot-S + 0,09 g/kg/día LEU	16 semanas	SI	2 veces/semana EFU + 1 vez/semana EFUN	8 EFU (ps-b, ps-p, ps-h, sent, ja-pe, flex-bi-tri) + 12 EFUN	↔ MM ↔ FM ↑ CA
Yamamoto <i>et al.</i> 2020/ECA (45)	n: 53 H: 28 / M: 25	70-79	2x 3 g Prot (1,2 g LEU + 1,8 g OA + 0,04 g GRAS + 0,2 g HC)	48 semanas	SI	15 min/día 7 veces/semana EFU	Band. Elast. 1 x 20 Rep (Ab. P + el-f + CuM + ex-p + el-g + sent)	↑ MM ↑ FM
Kang <i>et al.</i> 2020/ECA (46).	n: 120 H: 23 / M: 87	≥ 65	2x 20 g M-Prot (50% CAS + 40% Prot-S + 10% SOJ (3 g LEU total) + 800 UI Vit. D + 300 g Ca + 1,1 g GR + 2,5 g HC)	12 semanas	SI	20 min/día 7 veces/semana EFU	Ejercicios sin especificar	↑ MM ↑ FM
Rondanelli <i>et al.</i> 2020/ECA (47)	n: 140 H: 140/ M: 0	≥ 65	2x 40 r M-Pol (20 g Prot-S + 2,8 g LEU + 9 g HC + 800 UI Vit. D + 500 mg Ca + FIB	8 semanas	SI	20-30 min/día 5 veces/semana 20-30' EFU	5' CIm + 5-10' EFU (8 rep: el-dp; el-g; ex-r; el-r; flex-ex-rs; flex-ex-rdp; ex-p; flex-cad; flex-bi) + 5-10' EQ + 5'est.	↑ MM ↑ FM ↑ RFA ↓ DRE

Ab. P: abertura de pecho; **aeb:** ejercicio aeróbico; **BCAA:** aminoácidos cadena ramificada; **band. elast:** banda elástica; **Ca:** Calcio; **CA:** capacidad aeróbica; **CAR:** carnitina; **CAS:** caseína; **CIm:** calentamiento; **CREAT:** creatina; **CuM:** curl martillo **DMO:** densidad mineral ósea; **DRE:** duración de rehabilitación; **EAA:** aminoácidos esenciales; **ECA:** ensayo aleatorio controlado; **EF:** ejercicio físico; **EFU:** ejercicio de fuerza; **EFUN:** ejercicios funcionales; **el-dp:** elevación dedo del pie; **el-f:** elevación frontal brazos; **el-g:** elevación de gemelos; **el-p:** elevación lateral de pierna; **el-r:** elevación de rodilla; **EQ:** ejercicios de equilibrio; **ER:** ejercicio de resistencia; **Est:** estiramiento; **ex-p:** extensiones

de pierna; **ex-r**: extensión de rodilla; **FIB**: fibra; **FM**: fuerza muscular; **FMI**: fuerza muscular inspiratoria; **flex-bi**: flexión de bíceps; **flex-cad**: flexión de cadera; **flex cad-bi-tri**: flexión de cadera-bíceps-tríceps; **flex-ex-rs**: flexión extensión rodilla sentado; **flex-ex-rdp**: flexión extensión rodilla de pie; **FU**: funcionalidad; **g**: gramo; **GR**: grasa; **H**: hombres; **HC**: hidratos de carbono; **Ja-pe**: jalón al pecho; **LEU**: leucina; **M**: mujeres; **MCT**: triglicéridos cadena media; **MFM**: mantenimiento fuerza muscular; **mg**: miligramos; **MG**: masa grasa; **MM**: masa muscular; **M-Pol**: mezcla de polvo; **M-Prot**: mezcla de proteínas; **n**: tamaño de la muestra; **OA**: otros aminoácidos; **PC**: peso corporal; **Prot-S**: proteína de suero; **Ps-b**: press de banca; **Ps-h**: press horizontal; **Ps-p**: press de piernas; **Rep**: repeticiones; **RFA**: resistencia física aeróbica; **sent**: sentadillas; **Ser**: series; **SI**: sensibilidad a la insulina; **SOJ**: soja; **TCL**: triglicéridos cadena larga; **UI**: Unidades Internacionales; **Vit. D**: Vitamina D; ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: sin cambios/mantenimiento; * Los sujetos se estratificaron por edad en dos subgrupos.

1 De los 23 estudios incluidos, los realizados por Verhoeven *et al.* y Leenders *et al.* en los
2 que se ofrecieron suplementos de leucina sola sin ejercicio físico, no mostraron mejoras
3 en la masa y la fuerza muscular (26, 27). Tan solo el estudio presentado por Martínez
4 *et al.* (28) observó que el grupo suplementado con leucina sola sin ejercicio físico sí
5 produjo efectos reducidos pero significativos sobre el índice de masa muscular, ya que
6 ésta se mantuvo durante todo el periodo que duró la intervención en contraposición al
7 grupo placebo donde hubo una disminución del índice de masa muscular. Este efecto
8 de mantener estable la masa muscular a lo largo del tiempo se relacionó con la mejora
9 del estado nutricional de los individuos suplementados con leucina al finalizar la
10 intervención. Por el contrario, se observó una mejora significativa en el rendimiento
11 físico, medido a través del tiempo de caminata, después de la suplementación con
12 leucina en comparación con los valores iniciales en el grupo de intervención, sin
13 observarse ningún efecto en el grupo de control suplementado con placebo. En cambio,
14 la combinación de leucina junto a ejercicios de fuerza mostró mejoras significativas en
15 marcadores de sarcopenia como la fuerza muscular y la masa muscular, consiguiendo
16 de forma secundaria una disminución en la masa grasa sin alterar los niveles de
17 sensibilidad a la insulina (29).

18 De los 7 estudios que incluyeron suplementación oral con leucina junto a otro nutriente
19 sin ejercicio físico (30-36), 4 mostraron mejoras en la masa y fuerza muscular tras la
20 combinación de leucina junto a otros suplementos como aminoácidos esenciales,
21 proteína de suero de leche, hidratos de carbono, carnitina, creatina y triglicéridos de
22 cadena media (32, 34-36). El estudio realizado por Solerte *et al.* (30), que tan solo
23 estudió el efecto de la suplementación con aminoácidos esenciales enriquecidos con
24 leucina sin ejercicio físico, observó mejoras en la masa muscular, así como una
25 disminución de la masa grasa y una mejora de la sensibilidad a la insulina como mejoras
26 secundarias (30). El estudio de Abe *et al.* (33), observó mejoras en la fuerza muscular
27 así como en la funcionalidad de forma secundaria tras la suplementación con leucina,
28 vitamina D y triglicéridos de cadena media, así como en la funcionalidad de forma
29 secundaria (33). Los estudios que incluyeron, junto a proteína de suero de leche
30 enriquecida con leucina, entre 400 y 800 UI de vitamina D al día, además de un aumento
31 de la masa y la fuerza muscular, también mostraron mejoras en la densidad mineral
32 ósea (32) y la funcionalidad (32, 33, 35, 36), consiguiendo así una mejor calidad de
33 vida. Tan solo el estudio de Ferrando *et al.* (31), que ofreció un suplemento compuesto
34 de aminoácidos esenciales enriquecidos con leucina y sin ejercicio físico, mostró que
35 los participantes no tuvieron mejoras de masa y fuerza muscular al finalizar el estudio
36 en comparación con los datos obtenidos al inicio del estudio (31).

1 Aquellos estudios en los que se incluyeron suplementos con leucina junto a otro
2 nutriente y ejercicio físico mostraron mejoras de forma significativa en la masa y fuerza
3 muscular, la funcionalidad y la reducción del tiempo duración de la rehabilitación en
4 hospitales para personas adultas mayores, sobre todo, aquellos que combinaron junto
5 a la suplementación ejercicios de fuerza (21, 37-39, 41-43, 45-47). El estudio de
6 Rondanelli *et al.* (47) fue el único que, junto a un aumento de la masa y fuerza muscular
7 y resistencia física aeróbica, obtuvo mejoras en la reducción del tiempo de duración de
8 la rehabilitación tras la suplementación con mezcla de proteínas enriquecidas con
9 leucina, hidratos de carbono, vitamina D, calcio y fibra alimentaria. En el estudio
10 realizado por Van de Bool *et al.* (38), junto a las mejoras en la fuerza muscular, los
11 participantes también mostraron otras mejoras funcionales añadidas tras añadir caseína
12 y grasas junto a proteína de suero de leche enriquecida con leucina junto a ejercicio
13 físico, como fue la mejora en fuerza muscular inspiratoria y en la resistencia física
14 aeróbica. Tan solo en 2 estudios diferentes realizados por Kirk *et al.* en años diferentes
15 (40, 44), los resultados de fuerza y masa muscular se mantuvieron iguales tanto al inicio
16 como al final de la intervención, mejorando solamente la capacidad aeróbica.
17 El análisis de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos se
18 muestra en la Figura 2.

19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30

1 **Figura 2.**

Estudio	Generación de secuencias aleatorias	Ocultamiento de la asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de los evaluadores del resultado	Datos de resultados incompletos	Informe selectivo de los resultados	Otras fuentes de sesgo
Verhoeven <i>et al.</i> 2009	-	?	-	-	?	-	-
Leenders <i>et al.</i> 2011	+	+	-	?	?	-	-
Martínez y col. 2020	-	-	?	-	-	-	-
Jacob <i>et al.</i> 2019	-	-	-	-	-	-	-
Solerte <i>et al.</i> 2008	-	?	?	?	?	-	-
Ferrando <i>et al.</i> 2009	-	-	-	?	-	-	-
Bauer <i>et al.</i> 2015	-	-	-	?	-	-	-
Abe <i>et al.</i> 2016	-	+	?	?	-	?	-
Evans <i>et al.</i> 2017	?	-	-	?	-	?	-
Chanet <i>et al.</i> 2017	-	-	-	+	+	-	-
Hill <i>et al.</i> 2019	-	-	-	-	-	-	-
Kim <i>et al.</i> 2012	-	-	-	?	-	?	-
Rondanelli <i>et al.</i> 2016	-	-	-	?	?	-	-
Van de Bool <i>et al.</i> 2017	-	-	-	?	-	-	-
Amasene <i>et al.</i> 2019	-	?	?	?	?	-	-
Kirk <i>et al.</i> 2019	-	-	?	?	?	-	-
Randolph <i>et al.</i> 2019	-	?	?	?	-	-	-
Yoshimura <i>et al.</i> 2019	-	-	-	-	-	-	-
Moriwaki <i>et al.</i> 2019	-	?	?	-	-	-	-
Kirk <i>et al.</i> 2020	-	-	-	-	?	-	-
Yamamoto <i>et al.</i> 2020	-	?	-	-	?	?	-
Kang <i>et al.</i> 2020	-	-	-	-	?	-	-
Rondanelli <i>et al.</i> 2020	-	-	-	-	-	-	-

-	?	+
Riesgo bajo	Riesgo poco claro	Riesgo alto

2

3 Resumen del riesgo del sesgo: revisión de la opinión de los diferentes autores sobre cada elemento de
 4 riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos. El signo menos (-) indica bajo riesgo de sesgo; el
 5 signo más (+) indica alto riesgo de sesgo; el signo de interrogación (?) indica riesgo poco claro.

6

7 **Discusión**

1 La pérdida de masa y fuerza muscular, así como sus consecuencias funcionales propias
2 de la sarcopenia, ocurre en mayor o menor medida como parte integrante de los
3 cambios fisiológicos que se producen durante el proceso de envejecimiento normal (2,
4 3), así como en ciertas patologías que aumentan el tiempo de reposo en cama (23). Uno
5 de los principales problemas observados en las personas adultas mayores
6 sedentarias es que poseen ciertas limitaciones o falta de iniciativa para realizar ejercicio
7 físico, siendo en este caso la intervención nutricional, y en especial la suplementación
8 con leucina, una de las principales actuaciones para prevenir la aparición de la
9 sarcopenia, así como sus consecuencias (23, 28). No obstante, los resultados de la
10 presente revisión muestran que la administración de leucina de forma aislada no
11 proporciona los mismos resultados que si se consume de forma conjunta con otros
12 suplementos o junto con la práctica de ejercicio físico. Por ello, el análisis de los
13 diferentes estudios revisados muestran que intervenciones nutricionales que incluyen
14 leucina sola sin otro nutriente y sin ejercicio físico no mejoraron los aspectos
15 relacionados con la sarcopenia (26-27).

16 Tan solo el estudio realizado por Martínez *et al.* (28) mostró que los participantes que
17 consumieron 6 g de leucina/día mantuvieron la masa muscular magra durante períodos
18 de tiempo más prolongados, mejorando el estado nutricional de los individuos que
19 recibieron la suplementación a pesar de no realizar ningún tipo de ejercicio físico. Esto
20 podría ser una buena estrategia en aquellas personas adultas mayores con sarcopenia
21 que se encuentran inmovilizadas por diferentes motivos, sobre todo, aquellas personas
22 adultas hospitalizadas. En cambio, los estudios que sí incluyeron ejercicio físico junto a
23 suplementos de leucina sola o junto a otro suplemento, mostraron mejoras tanto en la
24 masa y fuerza muscular, la funcionalidad, la sensibilidad a la insulina, la composición
25 corporal (reducción de la masa grasa) y la densidad mineral ósea, en especial los que
26 incluyeron creatina, carnitina y vitamina D junto a leucina en sus fórmulas (29, 26, 32,
27 33, 34-36).

28 Los estudios que incluyeron suplementos de leucina junto a otro suplemento y la práctica
29 de ejercicio físico, y en especial ejercicios de fuerza, fueron los que mostraron un
30 aumento y mejora significativa en la cantidad de masa y fuerza muscular, lo que se
31 transformó en una reducción de comorbilidades, caídas y fracturas, aumentando la
32 calidad de vida de los participante (21, 37-39, 41-43, 45-47). Hay que destacar que
33 aquellos estudios que suplementaron a los participantes con fórmulas nutricionales a
34 base de proteína de suero de leche enriquecida con leucina y vitamina D, ya fuese con
35 ejercicio físico o sin ejercicio físico, fueron los que mostraron mejores resultados, tanto
36 en los principales marcadores de sarcopenia, como la masa muscular, la fuerza
37 muscular y el rendimiento físico, así como en los marcadores secundarios, como la

1 densidad mineral ósea, la funcionalidad, el peso corporal y la fuerza muscular
2 inspiratoria (21, 32- 36, 43, 46, 47). Por ello, revertir las deficiencias de vitamina D
3 mediante su suplementación en combinación con leucina y proteína de suero de leche,
4 podría contribuir a un efecto favorable sobre los parámetros musculares principales de
5 la sarcopenia, así como a los marcadores secundarios. Igualmente, aquellas personas
6 adultas mayores hospitalizadas que incluyeron un suplemento nutricional de proteína de
7 suero de leche enriquecida con leucina y vitamina D, o suplementos de aminoácidos de
8 cadena ramificada, enriquecidos con leucina, y vitamina D mostraron, junto a un
9 aumento de la masa y la fuerza muscular, mejoras del rendimiento físico y del estado
10 funcional, lo que provocó una reducción en la duración de la rehabilitación y una mayor
11 proporción de altas hospitalarias (21, 39, 43). Debido a ello, se sugiere que un
12 suplemento nutricional compuesto de proteína de suero de leche enriquecida con
13 leucina y vitamina D estimula casi el doble la síntesis de proteína muscular posprandial
14 en un entorno agudo, mejorando los marcadores propios de la sarcopenia y atenuando
15 la inflamación, que es el factor clave que contribuye a la enfermedad (21, 39, 43).

16 Al igual que con la suplementación de suero de leche enriquecida con leucina y vitamina
17 D, con la suplementación de creatina junto a L-Carnitina y leucina también se
18 observaron mejoras significativas en la masa muscular total, así como en la fuerza
19 muscular (34). Tal y como demostraron Evans *et al.* (34), la adición de leucina y creatina
20 puede tener acciones sinérgicas cuando se incorpora con L-Carnitina, provocando
21 mejoras en los principales marcadores de sarcopenia, independientemente de si se
22 realiza ejercicio físico. Este hecho puede estar determinado, probablemente, por un
23 mecanismo común que promueve el aumento de la síntesis de proteínas, aumenta la
24 biodisponibilidad de los aminoácidos ramificados y disminuye la degradación de las
25 proteínas (34).

26 Tanto la duración como el número total de series de cada sesión de entrenamiento no
27 fueron determinantes a la hora de mostrar mejoras en los principales marcadores de
28 sarcopenia en las personas adultas mayores no institucionalizadas incluidas en las
29 diferentes intervenciones revisadas (21, 37-39, 41-43, 45-47). En cambio, en aquellas
30 personas adultas mayores que se encontraban hospitalizadas y que se les administró
31 suplementación oral de leucina junto a otro nutriente, se observaron mejoras
32 significativas en la capacidad funcional (incluida la capacidad de marcha y caminar), la
33 masa y la fuerza muscular a medida que iban aumentando en las sesiones de
34 entrenamiento tanto la intensidad como el tiempo de duración de la sesión, lo que resultó
35 en una disminución en el tiempo de rehabilitación, un aumento en las altas hospitalarias
36 más tempranas y disminución en los costes sanitarios (42, 43, 47).

1 Respecto al tiempo de duración de la intervención, estudios como los de Luiking *et al.*
2 (49), Holwerda *et al.* (50) y Churchward *et al.* (51) mostraron que intervenciones
3 inferiores a una semana solo mejoraron aspectos relacionados con la síntesis proteica
4 y la masa muscular, pero no en la fuerza muscular ni en la calidad de vida. Por ello, y
5 teniendo en cuenta los resultados de esta revisión, parece que la duración del
6 tratamiento con leucina debe ser superior a una semana para que se produzcan efectos
7 a largo plazo en la mejora de los parámetros de la masa muscular, la fuerza y la
8 funcionalidad en las personas adultas mayores con sarcopenia, aunque son necesarios
9 más estudios para confirmar estos hallazgos.

10 Los estudios presentados en la revisión incluyeron personas adultas mayores de 60
11 años que se encontraban tanto en hospitales, en comunidades de ancianos, así como
12 en sus hogares, lo que reafirma la idea de que los resultados presentes en esta revisión
13 podrían aplicarse a la mayoría de los que padecen sarcopenia.

14 Se ha observado que utilizar estrategias nutricionales ricas en suplementos que
15 contienen leucina como parte de sus fórmulas, junto a ejercicio físico, y en especial
16 ejercicios de fuerza, puede mejorar de forma significativa los marcadores propios de la
17 sarcopenia, así como la calidad de vida. Esta mejoría es independiente del tiempo que
18 duren las sesiones de entrenamiento, así como su volumen, sobre todo en personas
19 adultas mayores tanto de carácter ambulatorio como no hospitalizadas. Queda por
20 determinar la dosis exacta de leucina que deben de presentar los suplementos, ya que
21 se han observado mejoras tanto en los estudios que ofrecen 2,5 g/día de leucina como
22 parte integrante de sus fórmulas, así como en los que ofrecen hasta 6 g/día. Además,
23 los tratamientos de leucina sola como estrategias nutricionales no proporcionan, en la
24 actualidad, una mejora significativa en la prevención y tratamiento de la sarcopenia en
25 el adulto mayor, ya que solo se ha observado un ligero mantenimiento de la masa y
26 fuerza muscular durante el tiempo que duró la intervención.

27 En la literatura científica encontramos estudios que describen cómo la suplementación
28 con leucina sola garantiza un mantenimiento de la fuerza y masa muscular durante todo
29 el tiempo que dura la intervención en adultos mayores (28). Igualmente hay estudios
30 que muestran **que** tras la práctica de ejercicio físico hay una estimulación de la
31 acumulación de proteínas musculares en las persona adultas mayores, siendo los
32 ejercicios de fuerza una estrategia terapéutica eficaz para aumentar la masa del
33 músculo esquelético y mejorar el rendimiento funcional en ellas (13, 14). Sin embargo,
34 ninguna revisión sistemática publicada hasta el día de hoy ha incluido estudios donde
35 se comparen de forma separada la influencia de la suplementación con leucina sola,
36 junto a otro nutriente o junto a otro nutriente y con ejercicio físico en el tratamiento del
37 adulto mayor con sarcopenia.

1 Los estudios incluidos en la presente revisión que presentan suplementación con leucina
2 sola han resultado muy limitados en número, por lo que se necesita más evidencia para
3 poder definir la dosis de leucina sola como parte del tratamiento y prevención de la
4 sarcopenia. Por ello, se precisan futuras investigaciones en esta área para poder
5 determinar la dosis exacta de suplementación de leucina sola y poder valorar el impacto
6 que produce la suplementación con leucina en la prevención de la sarcopenia.

7

8 **Conclusiones**

9 La inactividad física, junto a una ingesta inadecuada de nutrientes, en especial de
10 proteínas de alto valor biológico, puede derivar en un aumento del riesgo de padecer
11 sarcopenia. Una adecuada alimentación, que contenga un consumo de proteína de alta
12 calidad rica en leucina, junto a la realización de ejercicio físico, y, en particular de
13 ejercicio de fuerza, es una de las estrategias más eficaces para retrasar la aparición de
14 la sarcopenia, así como los eventos asociados a esta condición.

15 El uso de suplementación que contenga proteínas, leucina y vitamina D, entre otros
16 suplementos, **ejerce** funciones protectoras y de mantenimientos del músculo
17 esquelético, en especial de la masa y fuerza muscular, mejorando sustancialmente la
18 calidad de vida de los adultos mayores, independientemente de si realizan ejercicio
19 físico como si no lo realizan. Igualmente, en personas adultas mayores con sarcopenia
20 ingresadas en hospitales para rehabilitación, el consumo de suplementación a base de
21 proteína de suero de leche enriquecida con leucina y vitamina D se propone como un
22 tratamiento prometedor para la mejora del rendimiento y la función física, así como la
23 masa muscular y reducción de los costos hospitalarios en las personas adultas mayores
24 con sarcopenia.

25 La suplementación oral de leucina junto a L-carnitina y creatina se plantea como otra
26 base de suplementación prometedora en la mejora de la sarcopenia.

27 Hasta el momento, la administración de suplementos de leucina sola, y sin la práctica
28 de ejercicio físico, como parte del tratamiento de la sarcopenia, no han mostrado unas
29 mejoras significativas en los marcadores propios de la sarcopenia como para incluirlo
30 en la estrategia nutricional del tratamiento de la enfermedad.

31 Aún queda por determinar, cuál es la cantidad adecuada de leucina que se debe incluir
32 en los suplementos nutricionales ofrecidos, ya sea de forma independiente junto a la
33 práctica de ejercicio físico, así como enriqueciendo los suplementos elaborados con
34 proteína de suero de leche junto a otros nutrientes. Sin embargo, los resultados de los
35 diferentes estudios incluidos en la revisión justifican la realización de más
36 investigaciones sobre el papel de los suplementos nutricionales específicos como parte

1 del tratamiento para la prevención de resultados adversos en las personas adultas
2 mayores con riesgo de sarcopenia.

3 Respecto a los ejercicios de fuerza, el aumento de la intensidad de forma progresiva,
4 incrementándose a medida que la fuerza aumenta, es lo que ha demostrado mejorar y/o
5 conservar tanto la fuerza como la masa muscular. Aunque no queda claro cuál es el
6 volumen de entrenamiento apropiado, así como el tipo de ejercicio que produce una
7 mejora significativa en los marcadores de sarcopenia, existiendo discrepancia si se debe
8 de realizar de manera concéntrica o excéntrica, por lo que futuros estudios serían
9 necesarios para establecer las pautas correctas de cada sesión de entrenamiento, ya
10 sea a nivel hospitalario como ambulatorio.

11

12 **Autoría**

13 E. Conde Maldonado, D. Marqués-Jiménez, P. Casas-Agustench y A. Bach-Faig han
14 realizado la concepción del estudio. Todos los autores participaron en la redacción del
15 manuscrito y revisión de la versión definitiva del mismo.

16

17 **Conflicto de intereses**

18 Ninguno.

19

20 **BIBLIOGRAFÍA**

- 21 1. Cade W, Yarasherski K. 50 Metabolic and Molecular Aspects of Sarcopenia.
22 Principios Med Mol , Humana Press , Totowa, Nueva Jersey. 2006;529–30.
- 23 2. Verdijk LB, Snijders T, Drost M, Delhaas T, Kadi F, Luc &, et al. Satellite cells in
24 human skeletal muscle: from birth to old age. *Frontiers in Physiology*; 2016.
25 <http://doi.org/10.3389/fphys.2015.00283>
- 26 3. Romanello V, Sandri M. Mitochondrial quality control and muscle mass
27 maintenance. Vol. 6, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2016.
- 28 4. Bian A, Ma Y, Zhou X, Guo Y, Wang W, Zhang Y, et al. Association between
29 sarcopenia and levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the
30 elderly. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):1–9.
- 31 5. Pomatto LCD, Davies KJA. The role of declining adaptive homeostasis in ageing.
32 *J Physiol*. 2017;595(24):7275–309.
- 33 6. Rosenberg IH. Symposium: Sarcopenia: Diagnosis and Mechanisms Sarcopenia:
34 Origins and Clinical Relevance 1. *J Nutr*. 1997;127:990–1.
- 35 7. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al.

- 1 Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*.
2 2010;39(4):412–23.
- 3 8. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.
4 Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age*
5 *Ageing*. 2019;48(1):16–31.
- 6 9. Salvà A, Serra-Rexach JA, Artaza I, Formiga F, Rojano i Luque X, Cuesta F, et
7 al. La prevalencia de sarcopenia en residencias de España: comparación de los
8 resultados del estudio multicéntrico ELLI con otras poblaciones. *Rev Esp Geriatr*
9 *Gerontol*. 2016;51(5):260–4.
- 10 10. Mitchell WK, Williams J, Atherton P, Larvin M, Lund J, Narici M. Sarcopenia,
11 dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and
12 strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3 JUL(July):1–18.
- 13 11. Coelho-junior HJ, Marzetti E, Picca A, Cesari M, Uchida MC, Calvani R. Protein
14 intake and frailty: a matter of quantity, quality, and timing. *Nutrients*. :1–20.
- 15 12. McLean RR, Shardell MD, Alley DE, Cawthon PM, Fragala MS, Harris TB, et al.
16 Criteria for clinically relevant weakness and low lean mass and their longitudinal
17 association with incident mobility impairment and mortality: The Foundation for
18 the National Institutes of Health (FNIH) sarcopenia project. *Journals Gerontol -*
19 *Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69 A(5):576–83.
- 20 13. Burd NA, West DWD, Moore DR, Atherton PJ, Staples AW, Prior T, et al.
21 Enhanced Amino Acid Sensitivity of Myofibrillar Protein Synthesis Persists for up
22 to 24 h after Resistance Exercise in Young Men. *J Nutr*. 2011;141(4):568–73.
- 23 14. Koopman R, Van Loon LJC. Aging, exercise, and muscle protein metabolism. *J*
24 *Appl Physiol*. 2009;106(6):2040–8.
- 25 15. Franzke B, Neubauer O, Cameron-Smith D, Wagner KH. Dietary protein, muscle
26 and physical function in the very old. *Nutrients*. 2018;10(7):1–14.
- 27 16. Phillips SM, Chevalier S, Leidy HJ. Protein “requirements” beyond the RDA:
28 implications for optimizing health. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(5):565–72.
- 29 17. Lonnie M, Hooker E, Brunstrom JM, Corfe BM, Green MA, Watson AW, et al.
30 Protein for life: Review of optimal protein intake, sustainable dietary sources and
31 the effect on appetite in ageing adults. *Nutrients*. 2018;10(3):1–18.
- 32 18. Traylor DA, Gorissen SHM, Phillips SM. Perspective: Protein requirements and
33 optimal intakes in aging: Are we ready to recommend more than the recommended
34 daily allowance? *Adv Nutr*. 2018;9(3):171–82.
- 35 19. Nicolaas E. P. Deutz, a Jurgen M. Bauer, b Rocco Barazzoni, c Gianni Biolo, d
36 Yves Boirie, e Anja Bosy-Westphal, f Tommy Cederholm, g Alfonso Cruz-Jentoft,
37 h Zeljko Krznaric, i K. Sreekumaran Nair, j Pierre Singer, k Daniel Teta, l Kevin

- 1 Tipton m and PCC. Protein intake and exercise for optimal muscle function with
2 aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. 2012;100(2):130–4.
- 3 20. Hernández M. Recomendaciones nutricionales para el ser humano: actualización.
4 Rev Cuba Investig Biomédicas [Internet]. 2014;23(4):266–92.
- 5 21. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Mageri R, Guido D, et al. Whey
6 protein, amino acids, and Vitamin D supplementation with physical activity
7 increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and
8 decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):830–
9 40.
- 10 22. Peña-Ordóñez GG, Bustamante-Montes LP, Ramírez-Duran N, Halley-Castillo E,
11 García-Cáceres L. Evaluación de la ingesta proteica y la actividad física
12 asociadas con la sarcopenia del adulto mayor. *Rev Esp Nutr Humana y Diet.*
13 2016;20(1):16–22.
- 14 23. Martínez-arnau FM, Fonfría-vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine
15 supplementation on criteria for sarcopenia: A systematic review. *Nutrients.*
16 2019;11(10):1–16.
- 17 24. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al.
18 The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of
19 studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS*
20 *Med.* 2009;6(7).
- 21 25. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The
22 Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.*
23 2011;343(7829):1–9.
- 24 26. Verhoeven S, Vanschoonbeek K, Verdijk LB, Koopman R, Wodzig WKWH,
25 Dendale P, et al. Long-term leucine supplementation does not increase muscle
26 mass or strength in healthy elderly men. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1468–75.
- 27 27. Leenders M, Verdijk LB, van der Hoeven L, van Kranenburg J, Hartgens F,
28 Wodzig WKWH, et al. Prolonged Leucine Supplementation Does Not Augment
29 Muscle Mass or Affect Glycemic Control in Elderly Type 2 Diabetic Men. *J Nutr.*
30 2011;141(6):1070–6.
- 31 28. Martínez-Arnau F, Fonfría-Vivas R, Buigues C, Castillo Y, Molina P, Hoogland A,
32 et al. Effects of Leucine Administration in Sarcopenia: A Randomized and
33 Placebo-controlled Clinical Trial. 2020;1–16.
- 34 29. Jacob KJ, Chevalier S, Lamarche M, Morais JA. Leucine supplementation does
35 not alter insulin sensitivity in prefrail and frail older women following a resistance
36 training protocol. *J Nutr.* 2019;149(6):959–67.
- 37 30. Solerte SB, Gazzaruso C, Bonacasa R, Rondanelli M, Zamboni M, Basso C, et al.

- 1 Nutritional Supplements with Oral Amino Acid Mixtures Increases Whole-Body
2 Lean Mass and Insulin Sensitivity in Elderly Subjects with Sarcopenia. *Am J*
3 *Cardiol.* 2008;101(11 SUPPL.).
- 4 31. Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH,
5 et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function
6 during bed rest in the elderly. *Clin Nutr* [Internet]. 2010;29(1):18–23.
7 <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2009.03.009>
- 8 32. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects
9 of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on
10 Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized,
11 Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc* [Internet].
12 2015;16(9):740–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>
- 13 33. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. Medium-Chain Triglycerides in Combination with
14 Leucine and Vitamin D Increase Muscle Strength and Function in Frail Elderly
15 Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr.* 2016;146(5):1017–26.
- 16 34. Evans M, Guthrie N, Pezzullo J, Sanli T, Fielding RA, Bellamine A. Efficacy of a
17 novel formulation of L-Carnitine, creatine, and leucine on lean body mass and
18 functional muscle strength in healthy older adults: A randomized, double-blind
19 placebo-controlled study. *Nutr Metab* [Internet]. 2017;14(1):1–15.
20 <http://dx.doi.org/10.1186/s12986-016-0158-y>
- 21 35. Chanet A, Verlaan S, Salles J, Giraudet C, Patrac V, Pidou V, et al. Supplementing
22 Breakfast with a Vitamin D and Leucine–Enriched Whey Protein Medical Nutrition
23 Drink Enhances Postprandial Muscle Protein Synthesis and Muscle Mass in
24 Healthy Older Men. *J Nutr.* 2017;147(12):2262–71.
- 25 36. Hill TR, Verlaan S, Biesheuvel E, Eastell R, Bauer JM, Bautmans I, et al. A Vitamin
26 D, Calcium and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement Improves
27 Measures of Bone Health in Sarcopenic Non-Malnourished Older Adults: The
28 PROVIDE Study. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;105(4):383–91.
29 <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00581-6>
- 30 37. Kim HK, Suzuki T, Saito K, Yoshida H, Kobayashi H, Kato H, et al. Effects of
31 exercise and amino acid supplementation on body composition and physical
32 function in community-dwelling elderly Japanese sarcopenic women: A
33 randomized controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(1):16–23.
- 34 38. van de Bool C, Rutten EPA, van Helvoort A, Franssen FME, Wouters EFM, Schols
35 AMWJ. A randomized clinical trial investigating the efficacy of targeted nutrition
36 as adjunct to exercise training in COPD. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.*
37 2017;8(5):748–58.

- 1 39. Amasene M, Besga A, Echeverria I, Urquiza M, Ruiz JR, Rodriguez-Larrad A, et
2 al. Effects of Leucine-enriched whey protein supplementation on physical function
3 in post-hospitalized older adults participating in 12-weeks of resistance training
4 program: A randomized controlled trial. *Nutrients*. 2019;11(10):1–15.
- 5 40. Kirk B, Mooney K, Amirabdollahian F, Khaiyat O. Exercise and dietary-protein as
6 a countermeasure to skeletal muscle weakness: Liverpool Hope University -
7 Sarcopenia aging trial (LHU-SAT). *Front Physiol*. 2019;10(APR):1–11.
- 8 41. Randolph AC, Markofski MM, Rasmussen BB, Volpi E. Effect of essential amino
9 acid supplementation and aerobic exercise on insulin sensitivity in healthy older
10 adults: A randomized clinical trial. *Clin Nutr [Internet]*. 2019.
11 <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.017>
- 12 42. Yoshimura Y, Bise T, Shimazu S, Tanoue M, Tomioka Y, Araki M, et al. Effects of
13 a leucine-enriched amino acid supplement on muscle mass, muscle strength, and
14 physical function in post-stroke patients with sarcopenia: A randomized controlled
15 trial. *Nutrition [Internet]*. 2019;58:1–6. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.05.028>
- 16 43. Moriwaki M, Wakabayashi H, Sakata K, Domen K. The Effect of Branched Chain
17 Amino Acids-Enriched Nutritional Supplements on Activities of Daily Living and
18 Muscle Mass in Inpatients with Gait Impairments: A Randomized Controlled Trial.
19 *J Nutr Heal Aging*. 2019;23(4):348–53.
- 20 44. Kirk B, Mooney K, Cousins R, Angell P, Jackson M, Pugh JN, et al. Effects of
21 exercise and whey protein on muscle mass, fat mass, myoelectrical muscle
22 fatigue and health-related quality of life in older adults: a secondary analysis of
23 the Liverpool Hope University—Sarcopenia Ageing Trial (LHU-SAT). *Eur J Appl
24 Physiol [Internet]*. 2020;120(2):493–503. [https://doi.org/10.1007/s00421-019-
25 04293-5](https://doi.org/10.1007/s00421-019-04293-5)
- 26 45. Yamamoto Y, Nagai Y, Kawanabe S, Hishida Y, Hiraki K, Sone M, et al. Effects
27 of resistance training using elastic bands on muscle strength with or without a
28 leucine supplement for 48 weeks in elderly patients with type 2 diabetes. *Endocr
29 J*. 2020;
- 30 46. Kang Y, Kim N, Choi YJ, Lee Y, Yun J, Park SJ, et al. Leucine-enriched protein
31 supplementation increases lean body mass in healthy Korean adults aged 50
32 years and older: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*.
33 2020;12(6):1–16.
- 34 47. Rondanelli M, Cereda E, Klersy C, Faliva MA, Peroni G, Nichetti M, et al.
35 Improving rehabilitation in sarcopenia: a randomized-controlled trial utilizing a
36 muscle-targeted food for special medical purposes. *J Cachexia Sarcopenia
37 Muscle*. 2020;(September):1535–47.

- 1 48. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, Aversa Z, Bauer JM, Biolo G, et al. Consensus
2 definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated
3 by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases”
4 and “nutrition in geriatrics.” *Clin Nutr.* 2010;29(2):154–9.
- 5 49. Luiking YC, Deutz NEP, Memelink RG, Verlaan S, Wolfe RR. Postprandial muscle
6 protein synthesis is higher after a high whey protein, leucine-enriched supplement
7 than after a dairy-like product in healthy older people: A randomized controlled
8 trial. *Nutr J* [Internet]. 2014;13(1):1–14. Available from: *Nutrition Journal*
- 9 50. Holwerda AM, Paulussen KJM, Overkamp M, Goessens JPB, Kramer IF, Wodzig
10 WKWH, et al. Dose-Dependent Increases in Whole-Body Net Protein Balance and
11 Dietary Protein-Derived Amino Acid Incorporation into Myofibrillar Protein during
12 Recovery from Resistance Exercise in Older Men. *J Nutr.* 2019;149(2):221–30.
- 13 51. Churchward-Venne TA, Pinckaers PJM, Smeets JSJ, Betz MW, Senden JM,
14 Goessens JPB, et al. Dose-response effects of dietary protein on muscle protein
15 synthesis during recovery from endurance exercise in young men: a double-blind
16 randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2020;1–15.
- 17