

EVIDÊNCIA DA SUPLEMENTAÇÃO COM PROTEÍNA DO SORO DO LEITE ENRIQUECIDO EM LEUCINA E DA VITAMINA D NOS IDOSOS COM SARCOPENIA - REVISÃO SISTEMÁTICA

EVIDENCE OF LEUCINE-ENRICHED WHEY PROTEIN NUTRITIONAL SUPPLEMENT AND VITAMIN D IN THE ELDERLY WITH SARCOPENIA - SYSTEMATIC REVIEW

A.R.
ARTIGO DE REVISÃO

Catarina Li¹; Marisa Cebola²; Lino Mendes²

¹ Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa do Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D. João II, Lote 4.69.01, 1900-096 Lisboa, Portugal

² Health & Technology Research Centre da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa do Instituto Politécnico de Lisboa, Av. D. João II, Lote 4.69.01, 1990-096 Lisboa, Portugal

*Endereço para correspondência:

Catarina Li
Avenida Santos Matos, n.º 7,
1.º Dto.,
2700-747 Amadora, Portugal
catarinali@hotmail.com

Histórico do artigo:

Recebido a 15 de setembro de 2020
Aceite a 22 de dezembro de 2020

RESUMO

INTRODUÇÃO: A sarcopenia é uma síndrome geriátrica que compromete a qualidade de vida e a funcionalidade dos idosos. A literatura tem recentemente suportado que a proteína do soro do leite e aminoácidos essenciais que contêm leucina e a vitamina D, em conjunto com programas de atividade física personalizadas podem exercer efeitos positivos na prevenção e tratamento da sarcopenia nos idosos.

OBJETIVOS: Sistematizar a evidência científica sobre o efeito da suplementação com proteína do soro do leite enriquecido em leucina e da vitamina D nos idosos com sarcopenia.

METODOLOGIA: Analisar artigos científicos em diferentes bases eletrónicas, nomeadamente "Pubmed", "Scopus" e "Web of Science" com publicações nos últimos 5 anos, utilizando as palavras-chave: "elderly" ou "aged", sarcopenia, "dietary supplements", "leucine" e "vitamin D". Após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, obtiveram-se 6 artigos.

RESULTADOS: A maioria dos estudos demonstrou que a suplementação teve efeitos significativos no aumento da massa muscular e alguns na força e função musculares dos idosos sarcopenicos. Além disso, foi relatado que esta suplementação também induziu efeitos favoráveis na atenuação do estado inflamatório destes indivíduos.

CONCLUSÕES: A suplementação com aproximadamente 20 g de proteína do soro do leite enriquecido com 4 g de leucina e 800 IU de vitamina D, juntamente com programas de atividade física demonstraram efeitos benéficos na estimulação da síntese proteica e também na preservação muscular dos idosos sarcopenicos.

PALAVRAS-CHAVE

Idosos, Leucina, Sarcopenia, Suplementos nutricionais, Vitamina D

ABSTRACT

INTRODUCTION: Sarcopenia is a geriatric syndrome that compromises the quality of life and functionality of the elderly. The literature has recently supported that leucine-enriched whey protein and vitamin D, together with personalized physical activity programs can have positive effects in the prevention and treatment of sarcopenia in the elderly.

OBJECTIVES: Systematize the scientific evidence on the effect of leucine-enriched whey protein nutritional supplement and vitamin D in the elderly with sarcopenia.

METHODOLOGY: Analyze scientific articles in different electronic bases, namely "Pubmed", "Scopus" and "Web of Science" with publications in the last 5 years, using the keywords: "elderly" or "aged", sarcopenia, "dietary supplements", "leucine" and "vitamin D". After applying the inclusion and exclusion criteria, 6 articles were obtained.

RESULTS: Most studies have shown that supplementation had significant effects on increasing muscle mass and some on muscle strength and function in the elderly with sarcopenia. In addition, it was reported that this supplementation also induced favorable effects in attenuating the inflammatory state of these patients.

CONCLUSIONS: Supplementation with approximately 20 g of whey protein with 4 g of leucine and 800IU of vitamin D, together with physical activity programs have shown beneficial effects in stimulating protein synthesis and also in muscle preservation in sarcopenic elderly.

KEYWORDS

Elderly, Leucine, Sarcopenia, Dietary supplements, Vitamin D

INTRODUÇÃO

O envelhecimento é um processo que envolve declínio na função fisiológica, aumentando a prevalência de síndromes geriátricas, como por exemplo a sarcopenia, o que compromete a qualidade de vida e a funcionalidade dos idosos (1).

A sarcopenia é uma síndrome caracterizada pela perda progressiva e generalizada de massa e força muscular, com resultados adversos como incapacidade física, quedas, fraturas, deterioração da qualidade de vida e aumento do risco de mortalidade (2). A etiologia e os mecanismos subjacentes a esta síndrome são complexas e multifatoriais (3). A sarcopenia primária é uma consequência do processo de envelhecimento (como por exemplo função neurológica reduzida, alteração da distribuição das fibras musculares) enquanto que a sarcopenia secundária está presente quando uma ou mais causas são evidentes, tais como a inatividade (repouso na cama, estilos de vida sedentários), doenças crônicas (falhas em múltiplos órgãos, doenças inflamatórias ou endócrinas) ou se desenvolver como resultado de desnutrição ou má absorção, como o déficit proteico (2, 3). É de salientar que as próprias características fisiológicas do envelhecimento, como a perda de massa magra e da função músculo-esquelética, a diminuição das capacidades cognitivas, o declínio significativo na regulação do apetite (denominado “anorexia do envelhecimento), o *status* socioeconómico (nomeadamente a insegurança alimentar) podem contribuir para o deterioração do estado nutricional e conseqüentemente para o desenvolvimento da sarcopenia (4, 5). Mais concretamente, pode-se dizer que a desnutrição é considerado um fator preditor para o início da sarcopenia (6).

Neste sentido, o fornecimento de uma nutrição adequada é um dos pilares cruciais para a prevenção e tratamento desta síndrome. A evidência científica sugere que a proteína desempenha um papel central na preservação da massa magra e prevenção da sarcopenia nos idosos (7). O metabolismo proteico no indivíduo idoso é caracterizado por um declínio da resposta anabólica face às proteínas ingeridas. A ingestão inadequada de proteínas (abaixo da recomendada de 1-1,2 g/kg/dia) (8) irá interferir com o sinal anabólico muscular, comprometendo a manutenção da massa muscular e, conseqüentemente, a função muscular e o desempenho físico. De acordo com as recomendações da PROT-AGE, elevar a dose diária recomendada e a qualidade da proteína (9, 10) (aminoácidos essenciais, especificamente a leucina), e ter em consideração o timing da ingestão pode ter um impacto positivo na estimulação da síntese muscular em idosos (11). Por outro lado, a suplementação oral de aminoácidos como a leucina (considerada o aminoácido mais potente para estimular a síntese de proteína muscular (12)), pode ser ponderada quando a ingestão da proteína dietética não atinge os valores recomendados (7). Existe uma grande variedade de suplementos orais proteicos, principalmente à base de fontes de soja ou leite de vaca (13). Os suplementos com proteína do soro do leite são considerados como uma das melhores fontes de suplementação de origem proteica, pelo seu alto teor em leucina, fácil e rápida digestibilidade e disponibilidade em aminoácidos (7, 14).

Paralelamente, foi recentemente provado que a insuficiência ou a deficiência de vitamina D (ou seja, 25-hidroxivitamina D <50 nmol/L ou <20 ng/ml (15)) está positivamente correlacionado com o risco de desenvolvimento de várias condições patológicas como a sarcopenia, as doenças cardiovasculares, a obesidade e o cancro (16). Por outro lado, os idosos apresentam maior prevalência de baixos níveis de vitamina D como consequência da baixa ingestão alimentar e da redução da irradiação ultravioleta da pele. O efeito da presente vitamina tem sido amplamente investigado, sugerindo que desempenha um papel importante na estimulação da proliferação e diferenciação das fibras musculares esqueléticas, mantendo e melhorando a força muscular e

o desempenho físico (17, 18). O aumento da ingestão desta vitamina estimula a expressão genética e aumenta a síntese de proteína do músculo esquelético, facilitando a função neuromuscular, o que induz benefícios na força e no equilíbrio nos indivíduos desta faixa etária (8, 19). A literatura tem demonstrado cada vez mais resultados promissores da suplementação conjunta de proteína do soro do leite enriquecido em leucina com a Vitamina D no aumento da massa muscular e na melhoria dos parâmetros funcionais nos idosos sarcopenicos (20, 21). Para além disso, foi comprovado que a prática de atividade física, especialmente treinos com exercícios de resistência podem sensibilizar os músculos a estímulos anabólicos e deste modo exercer um impacto positivo sobre a massa e força musculares e o desempenho físico (8).

O presente artigo de revisão tem como objetivo sistematizar a evidência científica sobre os efeitos da suplementação com proteína do soro do leite enriquecido em leucina e da vitamina D nos idosos com sarcopenia, assim como a sua eficácia na recuperação muscular dos mesmos, de forma a complementar e suportar a literatura existente acerca deste tema.

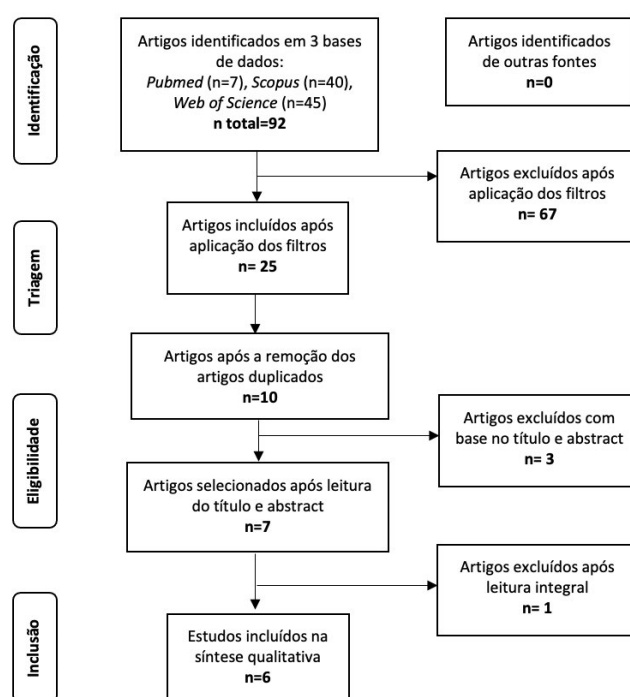
METODOLOGIA

A pesquisa do artigo foi realizada com base em diferentes recursos eletrónicos, nomeadamente Pubmed, Scopus e Web of Science. Foram selecionadas palavras-chave como “elderly” ou “aged”, “sarcopenia”, “dietary supplements”, “leucine” e “vitamin D”.

Os critérios de inclusão focaram-se em artigos publicados nos últimos 5 anos (2015-2020 inclusive), estudos do tipo ensaio clínico e ensaios clínicos randomizados (seguindo os critérios da *check-list* PRISMA (22)), realizados em idosos com idade superior a 65 anos, artigos relacionados com o tema em causa e publicações na língua portuguesa e inglesa. No que diz respeito aos critérios de exclusão, foram excluídos estudos realizados em animais, publicações anteriores ao ano de 2015 e que estão não relacionados com a temática em estudo (Figura 1). A pesquisa foi realizada entre agosto e setembro de 2020.

Figura 1

Fluxograma PRISMA



RESULTADOS

Na primeira pesquisa foram selecionados 92 artigos. Após a aplicação dos vários filtros (anos de publicação, tipo de estudo, idade, língua e estudos realizados em humanos), obtiveram-se 25 artigos. Seguidamente excluíram-se os duplicados, selecionando-se 10 artigos. Após a leitura do título e abstract, obtiveram-se 7 a após a leitura integral selecionaram-se no final 6 estudos que se encontram apresentados na Tabela 1.

ANÁLISE CRÍTICA

Rondanelli et al.(23) estudaram o efeito da suplementação com 22 g de proteína do soro de leite, 10,9 aminoácidos essenciais incluindo 4 g de leucina e 2,5 mg/100 IU de vitamina D no aumento da massa isenta de gordura, força muscular e na melhoria da função física, qualidade de vida e risco de desnutrição em idosos sarcopenicos. Os participantes cooperaram em programas de atividade física e suplementação durante 12 semanas. Foi examinado a composição corporal com

Tabela 1

Resumo dos artigos selecionados

AUTORES	TIPOLOGIA DE ESTUDO	AMOSTRA	MÉTODOS	OBJETIVO	RESULTADOS
Rondanelli M., et al (2016)(23)	ECR	130 idosos sarcopenicos (53 homens e 77 mulheres) com idade média: 80,3 anos enicos	Os participantes foram distribuídos em: grupo a adquirir suplementação nutricional (n=69), recebendo 22 g de proteína do soro do leite, aminoácidos essenciais, (incluindo 4 g de leucina) e 2,5 mg/100 IU de vitamina D às refeições 1x/dia, em combinação com a atividade física regular e grupo placebo (n=61) durante 12 semanas de intervenção.	Estudar a hipótese de a suplementação aumentar a massa isenta de gordura, força muscular, melhorar a função física e qualidade de vida e reduzir o risco de desnutrição em idosos sarcopenicos.	A suplementação com 22 g de proteína do soro de leite, 10,9 aminoácidos essenciais incluindo 4 g de leucina e 2,5 mg/100 IU de Vitamina D tiveram efeitos significativos não só no aumento da massa e força musculares, mas também noutros aspetos que contribuíram para o bem-estar dos idosos sarcopenicos.
Bauer J., et al (2015)(21)	ECR	380 idosos sarcopenicos (65% mulheres e 35% homens) com idade média: 77,7 anos	Os participantes foram divididos em: grupo ativo (n=184) a receber suplemento nutricional com 20 g de proteína do soro do leite enriquecido com 4 g de leucina e 800 IU de vitamina D, todos 2x/dia antes do pequeno-almoço e do almoço, e grupo controlo (n=196) a receber um produto isocalórico para consumir 2x/dia durante 13 semanas.	Testar a hipótese de o suplemento resultar em melhorias em indivíduos com sarcopenia.	Houve um maior incremento de massa muscular apendicular e na função das extremidades inferiores no grupo ativo quando comparados ao grupo controlo. Não se notaram diferenças significativas na força de prensão palmar e no SPPB em ambos os grupos.
Liberman K., et al (2019)(20)	ECR	380 idosos sarcopenicos	Os participantes foram divididos em: grupo ativo (n=137) a receber suplemento nutricional com 20 g de proteína do soro do leite enriquecido em 4 g de leucina e 800 IU de vitamina D, todos 2x/dia, e grupo controlo (n=151) a receber um produto isocalórico para consumir 2x/dia antes do pequeno-almoço e do almoço durante 13 semanas.	Investigar se 13 semanas de suplementação nutricional com Vitamina D e proteína de soro do leite enriquecida com leucina afetam o perfil inflamatório em idosos sarcopenicos.	Foi notório efeitos na atenuação da progressão dos parâmetros inflamatórios no grupo que recebeu 20 g de proteína do soro do leite enriquecido em 4 g de leucina e 800 IU de vitamina D quando comparados ao grupo controlo.
Verlaan S., et al (2017)(25)	ECR	380 idosos sarcopenicos	Os participantes foram divididos em dois grupos: nível de concentração de 25(OH)D (n=374) (subdivisão de idosos com nível de concentração de 25(OH)D <50 nmol/L (n=195) e ≥50nmol/L (n=179); e nível de ingestão de proteína (n=364) (subdivisão de idosos a ingerir <1,0 g/kg/d (n=200) e ≥1,0 g/kg/d (n=164)).	Testar se concentrações séricas basais de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) e a ingestão de proteína na dieta influenciam mudanças na massa e função musculares.	Os participantes com maiores concentrações basais de 25(OH)D e ingestão de proteína tiveram, independentemente de outros determinantes, maior ganho na massa muscular apendicular, índice de massa muscular esquelética (MMA/altura ²) e massa muscular apendicular relativa em resposta à intervenção nutricional.
Verreijen A., et al (2015)(24)	ECR	80 idosos obesos	Os participantes cooperaram em programas de exercícios de resistência 1 hora/dia e 3x/ semana durante 13 semanas e foram distribuídos em: grupo de intervenção(n=40) a receber um suplemento enriquecido com 21 g de proteína do soro do leite, 2,8 g de leucina e 20 µg/800 IU de vitamina D 1x/dia imediatamente após o treino e nos dias sem treino antes do pequeno-almoço; e grupo controlo (n=40) a receber um produto isocalórico durante 13 semanas.	Examinar o efeito da suplementação na preservação da massa muscular durante a perda de peso intencional em idosos obesos.	O suplemento com 21 g de proteína do soro do leite, 2,8 g de leucina e 800 IU de vitamina D em comparação com o produto isocalórico preserva a massa muscular apendicular nos idosos obesos durante uma dieta hipocalórica em combinação com programas de exercício de resistência e pode reduzir o risco de sarcopenia.
Abe S., et al (2016)(26)	ECR	38 idosos (11 homens e 27 mulheres) com idade média: 86,6±4,8 anos	Os participantes foram divididos em 3 grupos: o primeiro recebeu um suplemento diário de L-leucina (1,2 g) e colecalciferol (800 IU) enriquecido com 6 g de TCM; o segundo grupo recebeu a mesma quantidade de leucina e colecalciferol mas enriquecido com 6 g de TCL e o terceiro grupo (controlo) não recebeu nenhum suplemento, todos durante 12 semanas e antes do jantar.	Investigar a hipótese de o suplemento com a combinação de nutrientes tratar a sarcopenia em idosos muito frágeis.	A suplementação combinada de MCT's com aminoácidos ricos em 1,2 g leucina e 800 IU de colecalciferol pode melhorar a força e a função musculares em idosos frágeis.

ECR: Ensaio clínico randomizado
MMA: Massa muscular apendicular
SPPB: Short Physical Performance Battery

TCM: Triglicéridos de cadeia média
TCL: Triglicéridos de cadeia longa

DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*), força de preensão palmar com dinamómetro, avaliação do estado nutricional pelo *Mini-Nutritional Assessment* (MNA), função física e qualidade de vida antes e após 12 semanas de intervenção. Os resultados demonstraram efeitos benéficos desta suplementação nos idosos sarcopenicos em comparação com o grupo placebo, com ganho de 1,7 kg na massa isenta de gordura e melhorias significativas na força de preensão palmar e na massa muscular esquelética relativa. Além disso, 68% dos indivíduos sarcopenicos tornaram-se não sarcopenicos. Ambos os grupos seguiram um programa de atividade física personalizado, mas os resultados positivos foram apenas observados no grupo que recebeu suplementação, isto indicando que a atividade física é importante, no entanto não suficiente para alcançar uma resposta significativa. Por outro lado, o presente estudo observou ainda uma atenuação do estado inflamatório nestes doentes, conforme analisado pela queda significativa na concentração da proteína C-reativa (PCR) e aumento de marcadores anabólicos como a GH (*growth hormone*) e a IGF-1 (*Insulin-like growth factor I*), assim como a redução do índice de desnutrição avaliado pelo MNA. Nesta perspetiva, um ECR recente realizado por Liberman K. et al (20), concluíram que 13 semanas de suplementação nutricional com 800 IU de Vitamina D e 20 g de proteína do soro do leite enriquecida com 4 g de leucina também influenciaram o perfil inflamatório em idosos sarcopenicos, marcadas pela atenuação significativa da citocina pró-inflamatória IL-6 no grupo que recebeu suplementação quando comparados ao grupo controlo. Num outro estudo, Verreijen S. et al. (24) relataram que o suplemento enriquecido com 21 g de proteína do soro do leite, 2,8 g de leucina e 800 IU de vitamina D quando comparados com um produto isocalórico preservou a massa muscular apendicular em idosos obesos. Porém não encontraram nenhum efeito benéfico desta suplementação na força e função musculares, uma vez que não houve diferenças significativas entre os dois grupos de intervenção.

Resultados similares foram encontrados num estudo realizado por Bauer et al., (21) no qual incluíram 380 idosos sarcopenicos com limitações leves a moderadas na função física (*Short Physical Performance Battery* entre 4-9) e com baixo índice de massa muscular esquelética. Os participantes que receberam durante 13 semanas um suplemento nutricional com 20 g de proteína do soro do leite enriquecido com 4 g de leucina e 800 IU de vitamina D tiveram um maior incremento de massa muscular apendicular e melhorias na função das extremidades inferiores quando comparados ao grupo controlo. No entanto, não se notaram diferenças significativas na força de preensão palmar e no *Short Physical Performance Battery* (SPPB) em ambos os grupos.

Além disso, Verlaan S., et al (25) observaram que, em idosos com sarcopenia, uma concentração de 25(OH)D ≥ 50 nmol/L e uma ingestão proteica $\geq 1,0$ g/kg/dia contribuíram para um maior ganho na massa muscular apendicular, índice de massa muscular esquelética e massa muscular apendicular relativa. É relatado também que a vitamina D pode agir sinergicamente com a leucina e a insulina para uma estimulação anabólica da síntese proteica.

Adicionalmente, Abe S., et al (26) investigaram o efeito da administração de triglicéridos de cadeia média (TCM) juntamente com um suplemento enriquecido em 1,2 g de leucina e 800 IU de colecalciferol durante 3 meses em idosos fragilizados, e concluíram que esta suplementação melhorou substancialmente a força e a função musculares. Contudo, não conseguiram concluir o efeito do mesmo quanto ao aumento da massa muscular.

Os seis artigos avaliaram o efeito da suplementação referida na ingestão alimentar dos idosos estudados, que tiveram resultados

diversificados. Também foi avaliada a composição corporal num dos estudos através da DEXA (*dual energy x-ray absorptiometry*), uma referência amplamente utilizada para avaliar a massa muscular e outros compartimentos. Também se recorreu à força de preensão palmar, através da medição quantitativa em quilogramas com recurso a um dinamómetro que permitiu avaliar a força e função muscular (23). Num outro estudo também se avaliou o desempenho físico através do SPPB (*Short Physical Performance Battery*), que integra parâmetros como o equilíbrio, a velocidade de marcha, a força e a resistência musculares (21). Todos estes instrumentos de avaliação são essenciais para um diagnóstico criterioso da sarcopenia.

Dos artigos analisados, o timing da introdução da suplementação não pareceu ter um efeito distintivo quando ingerido em conjunto com as refeições ou separadamente (como por exemplo antes do pequeno-almoço, almoço ou jantar), uma vez que em todos os grupos houve ou melhorias na massa muscular ou na força muscular.

Algumas limitações dos estudos analisados consistem na ausência de medição das concentrações séricas de 25-hidroxivitamina D na maioria dos artigos, uma vez que este é um bom indicador do *status* de vitamina D nos indivíduos em causa. Por outro lado, nenhum estudo avaliou o efeito da suplementação com vitamina D separadamente da suplementação com proteína do soro do leite enriquecido em leucina nestes doentes. Futuros estudos devem ter em conta esta limitação e também intervir na medição tanto da massa muscular como na avaliação dos parâmetros funcionais para que os resultados sejam mais uniformes e esclarecedores.

CONCLUSÕES

A presente revisão evidencia que quantidades aproximadas de proteína do soro do leite - 20 g e aminoácidos essenciais que contêm leucina - 4 g, juntamente com 800IU de vitamina D mostraram resultados promissores na estimulação da síntese proteica e também na preservação muscular dos idosos. Foram relatados também efeitos favoráveis na força e função muscular, assim como na atenuação de parâmetros inflamatórios dos indivíduos em causa. Para além disso, esta suplementação pode ser potenciada por programas de atividade física, idealmente treinos de resistência individualizados e personalizados consoantes as circunstâncias de cada indivíduo durante um período de 13 semanas. Estes dados suportam a evidência científica atual no que respeita ao impacto fisiológico da suplementação nesta população, constituindo como um pilar para futuras investigações.

Com base na literatura analisada, conclui-se que é crucialmente importante uma identificação precoce da sarcopenia, uma vez que quanto mais cedo forem instituídas as intervenções terapêuticas, melhores resultados clínicos serão obtidos. A suplementação e o exercício físico são estratégias que podem ser promissoras para atenuar o desenvolvimento da sarcopenia nos idosos, contribuindo para uma maior independência e vitalidade dos mesmos. A investigação nesta área é fundamental para servir de base ao desenvolvimento de políticas de envelhecimento ativo e saudável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Marzetti E, Calvani R, Tosato M, Cesari M, Di Bari M, Cherubini A, et al. Sarcopenia: an overview. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(1):11–7.
2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31.
3. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2010;39(4):412–23.

4. Schneider DA, Trencle DL. Possible role of nutrition in prevention of sarcopenia and falls. *Endocr Pract.* 2019;25(11):1184–90.
5. Madeira T, Peixoto-Plácido C, Sousa-Santos N, Santos O, Alarcão V, Goulão B, et al. Malnutrition among older adults living in Portuguese nursing homes: The PEN-3S study. *Public Health Nutr.* 2019;22(3):486–97.
6. Beaudart C, Sanchez-Rodríguez D, Locquet M, Reginster JY, Lengelé L, Bruyère O. Malnutrition as a strong predictor of the onset of sarcopenia. *Nutrients.* 2019;11(12):1–13.
7. Zanini B, Simonetto A, Zubani M, Castellano M, Gilioli G. The effects of cow-milk protein supplementation in elderly population: Systematic review and narrative synthesis. *Nutrients.* 2020;12(9):1–26.
8. Damanti S, Azzolino D, Roncaglione C, Arosio B, Rossi P, Cesari M. Efficacy of nutritional interventions as stand-alone or synergistic treatments with exercise for the management of sarcopenia. *Nutrients.* 2019;11(9):20–7.
9. Nicolaas E. P. Deutz, a Jurgen M. Bauer, b Rocco Barazzoni, c Gianni Biolo, d Yves Boirie, e Anja Bosy-Westphal, f Tommy Cederholm, g Alfonso Cruz-Jentoft, h Zeljko Krznaric, i K. Sreekumaran Nair, j Pierre Singer, k Daniel Teta, l Kevin Tipton m and PCC. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr.* 2014;33(6):929–36.
10. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, Cesari M, Cruz-Jentoft AJ, Morley JE, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: A position paper from the PROT-AGE study group. *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2013;14(8):542–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>.
11. McDonald CK, Ankarfeldt MZ, Capra S, Bauer J, Raymond K, Heitmann BL. Lean body mass change over 6 years is associated with dietary leucine intake in an older Danish population. *Br J Nutr.* 2016;115(9):1556–62.
12. Martínez-arnau FM, Fonfría-vivas R, Cauli O. Beneficial effects of leucine supplementation on criteria for sarcopenia: A systematic review. *Nutrients.* 2019;11(10):1–16.
13. Mah JY, Choy SW, Roberts MA, Desai AM, Corken M, Gwini SM, et al. Oral protein-based supplements versus placebo or no treatment for people with chronic kidney disease requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(5).
14. Gryson C, Walrand S, Giraudet C, Rousset P, Migné C, Bonhomme C, et al. “Fast proteins” with a unique essential amino acid content as an optimal nutrition in the elderly: Growing evidence. *Clin Nutr [Internet].* 2014;33(4):642–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2013.09.004>.
15. Lips P, Cashman KD, Lamberg-Allardt C, Bischoff-Ferrari HA, Obermayer-Pietsch B, Bianchi ML, et al. Current Vitamin D status in European and Middle East countries and strategies to prevent Vitamin D deficiency: A position statement of the European Calcified Tissue Society. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(4):P23–54.
16. Uchitomi, Ran; Oyabu, Mamoru; Kamei Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2020;12(3189):1–12.
17. Remelli, Francesca; Vitali, Aurora; Zurlo, Amedeo; Volpato S. Vitamin D Deficiency and Sarcopenia in Older Persons. *Nutrients.* 2019;11(286):1–14.
18. Abiri, Behnaz; Vafa M. Vitamin D and Muscle Sarcopenia in Aging. In: *Clinical and Preclinical Models for Maximizing Healthspan.* 2020. p. 29–47.
19. Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slomian J, et al. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(11):4336–45.
20. Liberman K, Njemini R, Luiking Y, Forti LN, Verlaan S, Bauer JM, et al. Thirteen weeks of supplementation of vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement attenuates chronic low-grade inflammation in sarcopenic older adults: the PROVIDE study. *Aging Clin Exp Res [Internet].* 2019;31:845–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40520-019-01208-4>.
21. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, Maggio M, et al. Effects of a Vitamin D and Leucine-Enriched Whey Protein Nutritional Supplement on Measures of Sarcopenia in Older Adults, the PROVIDE Study: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Am Med Dir Assoc [Internet].* 2015;16(9):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2015.05.021>.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. Vol. 6, *PLoS Medicine.* 2009.
23. Rondanelli M, Klersy C, Terracol G, Talluri J, Maugeri R, Guido D, et al. Whey protein, amino acids, and Vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *Am J Clin Nutr.* 2016;103(3):830–40.
24. Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, De Vogel-Van Den Bosch J, Weijs PJM. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: A double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;101(2):279–86.
25. Verlaan S, Maier AB, Bauer JM, Bautmans I, Brandt K, Donini LM, et al. Sufficient levels of 25-hydroxyvitamin D and protein intake required to increase muscle mass in sarcopenic older adults – The PROVIDE study. *Clin Nutr [Internet].* 2017;37(2):551–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.005>.
26. Abe S, Ezaki O, Suzuki M. Medium-chain triglycerides in combination with leucine and vitamin D benefit cognition in frail elderly adults: A randomized controlled trial. *J Nutr Dis.* 2016;(146):1017–26.