

# НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА В КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЕ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ САРКОПЕНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2023-29-38

УДК: 616.7-009.17 : 613.2-084

Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Четверикова И.С.

Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия.

## Резюме

Полноценное питание с высоким содержанием белков является одним из главных условий в комплексном лечении саркопении. В данном обзоре литературы рассматриваются способы поддержания белковой и аминокислотной ценности пищевого рациона пациентов с саркопенией. Изложены особенности питательного рациона у людей молодого и среднего возраста по сравнению с гериатрическими пациентами, в том числе на фоне саркопении. Приведены возможности пищевых добавок протеинов и аминокислот в рацион гериатрических пациентов с саркопенией.

**Ключевые слова:** саркопения; старение; питание; мальнутриция; протеиновые добавки; незаменимые аминокислоты; ВСАА.

**Для цитирования:** Курмаев Д.П., Булгакова С.В., Тренева Е.В., Косарева О.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Четверикова И.С. Нутритивная поддержка в комплексной программе профилактики и лечения саркопении (обзор литературы). *Российский журнал гериатрической медицины*. 2023; 1(13): 29–38. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2023-29-38

## NUTRITIONAL SUPPORT IN A COMPREHENSIVE PROGRAM OF PREVENTION AND TREATMENT OF SARCOPENIA

Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Chetverikova I.S.

Samara State Medical University, Samara, Russia.

## Abstract

Adequate nutrition with a high protein content is one of the main conditions in the complex treatment of sarcopenia. This review article considers strategies for maintaining the dietary derived protein and amino acids value in patients with sarcopenia. The features of nutritious diet in young, middle-aged and older people including those with sarcopenia are compared and outlined. The possibilities of nutritional supplements of proteins and amino acids in the diet of geriatric patients with sarcopenia are given.

**Keywords:** sarcopenia; ageing; nutrition; malnutrition; protein supplements; essential amino acids; BCAA.

**For citation:** Kurmaev D.P., Bulgakova S.V., Treneva E.V., Kosareva O.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Chetverikova I.S. Nutritional support in a comprehensive program of prevention and treatment of sarcopenia (literature review). *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2023; 1(13): 29–38. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2023-29-38

## ВВЕДЕНИЕ

Саркопения — это возраст-ассоциированное заболевание, сопровождающееся снижением силы, массы и функции скелетной мускулатуры [1]. У пациентов с саркопенией возрастает риск зависимости от посторонней помощи, инвалидизации и преждевременной смерти [2]. Саркопения широко распространена: 5–10% среди пожилых людей в общей популяции [3,4], 15–30% — в домах престарелых [4], 37% — в отделениях неотложной помощи [5] и до 76% — в реабилитационных учреждениях [6].

Старение ассоциировано с уменьшением мышечной массы: примерно на 8% в десятилетие после 40 лет и на 15% в десятилетие после 70 лет [7]. Саркопения тесно связана с недостаточным питанием, старением, гиподинамией и системными заболеваниями [8]. Ряд авторов отмечают развитие анаболической резистентности при старении (сниженный синтез мышечного белка в ответ на анаболические стимулы). Кроме того, при старении, как правило, наблюдается снижение уровня физической активности и потребления белка с пищей

[4,8–11]. Отсутствует единый эффективный терапевтический препарат, нацеленный на саркопению [11,12], поэтому необходима комплексная стратегия профилактики и лечения. Авторы Европейского консенсуса по саркопении (EWGSOP2) считают, что физические упражнения с отягощениями являются основным немедикаментозным подходом для сохранения мышечной массы и функции [1].

В систематическом обзоре «Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review», выполненном Liu C. et al. (2021), показано позитивное воздействие физических упражнений и питательных веществ в лечении саркопении. По мнению авторов, улучшение микробиома кишечника приводит к позитивным изменениям массы скелетных мышц. Кишечная микробиота влияет на энергетический, белковый, липидный и глюкозный метаболизм, уровень воспаления, нервно-мышечные синапсы и функцию митохондрий. Роль кишечной микробиоты в развитии потери мышечной массы во время старения является важнейшей областью, которая требует дальнейших исследований для разработки рекомендаций по профилактике и лечению саркопении у гериатрических пациентов [13].

К сожалению, пожилые пациенты плохо придерживаются регулярных физических тренировок и не имеют достаточной физической формы [14, 15]. В целом необходима ранняя своевременная диагностика саркопении, профилактика и лечение. Важную роль играет правильная нутритивная поддержка.

По мнению Cereda E. et al. (2022), лечение саркопении должно быть комплексным и включать индивидуально подобранную программу тренировок с отягощениями, оптимизацию потребления белка с использованием высококачественных источников белка (например, сывороточного протеина) для обеспечения высокого количества незаменимых аминокислот, особенно лейцина, и устранение дефицита витамина D [8].

Нарушение баланса питательного рациона может привести не только к саркопении, но и к ожирению. Так, Fonseca-Pérez D. et al. (2022) показали, что низкокачественная диета с небольшим потреблением белка и высоким содержанием жиров может привести к развитию как саркопении, так и ожирения у лиц старших возрастных групп. Негативное влияние этих нарушений рациона усугубляется нездоровым образом жизни и наличием сопутствующих заболеваний, а также возраст-ассоциированным изменением состава тела, что приводит к низкой мышечной и высокой жировой массе [16].

По данным Morley J.E. et al. (2010), старение ассоциировано со снижением доступности аминокислот, нарушением переваривания пищевого белка и увеличением риска развития саркопении в целом [17]. Гиподинамия на фоне старения



Рисунок 1. Схема нутритивной поддержки для профилактики и лечения саркопении

особенно опасна. Так, Kortebein P. et al. (2007) отметили, что у пожилых людей наблюдалось снижение синтеза мышечного белка на 30% после кратковременного постельного режима или госпитализации. Гериатрические пациенты характеризовались очень быстрой потерей мышечной массы (примерно 1 кг мышечной массы тела за 3 дня постельного режима против 0,5 кг у здоровых молодых людей за 28 дней постельного режима) [18]. Новейшие исследования подтверждают эту информацию. По данным систематического обзора и мета-анализа, опубликованного Ligthart-Melis G.C. et al. (2020), мальнутриция, особенно в сочетании с низкой физической активностью, может быть причиной саркопении и старческой астении у гериатрических пациентов [19].

## РОЛЬ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА В ПАТОГЕНЕЗЕ САРКОПЕНИИ

Хорошо известно, что микробиота кишечника связана с метаболизмом и играет существенную роль в питании организма человека [20]. Микробиота кишечника человека состоит из 10–100 триллионов микроорганизмов. Эта сложная экосистема играет жизненно важную роль в иммунных и эндокринных функциях кишечника, энергетическом гомеостазе, состоянии питания и поддержании здоровья. Микробиота кишечника расщепляет углеводы, белки и липиды для обеспечения энергией хозяина, кроме того, потенциально может влиять на массу скелетных мышц, модулируя системное воспаление и иммунитет, энергетический метаболизм и чувствительность к инсулину [21].

В исследованиях на лабораторных животных было показано, что отсутствие кишечной микробиоты было вредным для роста мышц.

Lahiri S. et al. (2019) в экспериментальном исследовании на лабораторных животных доказали важность кишечной микробиоты для поддержания физиологии и гомеостаза скелетных мышц. У группы мышей, лишенных кишечной микробиоты, наблюдалась атрофия скелетных мышц с четкими молекулярными признаками мышечной денервации. Трансплантация кишечной микробиоты от другой, здоровой, группы мышей, позитивно повлияла как на медленные, так и на быстрые мышечные волокна. При этом уменьшились маркеры атрофии скелетных мышц (атрогин-1 и MuRF1), увеличился митохондриогенез и окислительный метаболизм, и мышечная масса стала восстанавливаться [22].

Интересное исследование на лабораторных мышцах опубликовали Nehmi V.A. et al. (2021). Авторы показали, что состав микробиоты может быть изменен с помощью диеты путем увеличения потребления пребиотиков, т.е. неперевариваемых углеводов, ферментируемых в нижней части кишечника, которые стимулируют рост и/или активность бактерий, или пробиотиков, т.е. живых микроорганизмов. Часто пребиотики обладают плейотропным действием: регулируют метаболизм и одновременно воздействуют на жировую ткань и мышечную массу [23].

Таким образом, экспериментально было доказано, что существует взаимосвязь между мышечной массой и микробиотой кишечника. Поскольку диетическое вмешательство изменяет микробиоту кишечника, оно может быть использовано в качестве мощного средства для лечения пожилых людей [24].

Действительно, Montiel-Rojas D. et al. (2020) доказано, что прием пищевых волокон защищает от возрастной потери мышечной массы за счет улучшения метаболизма глюкозы у взрослых испытуемых [25]. Сходные результаты были получены Frampton J. et al. (2024) при исследовании рациона, обогащенного неперевариваемыми пищевыми волокнами у пациентов старше 40 лет [26].

Важную роль в патогенезе саркопении играет так называемая ось «кишечник — мышцы» [27, 28]. По данным систематического обзора, выполненного Liu C. et al. (2024), микробиота кишечника может напрямую влиять на фенотипы мышц с помощью фекальной трансплантации и пищевых добавок. Пробиотики штаммов *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* и *Saccharomyces*, пребиотики инулин и куркумин, SCFA и некоторые пищевые добавки (кефир, HMC-диета и OP) увеличивают мышечную массу или функцию за счет изменения микробного сообщества. Что касается саркопении, добавки *L. casei* LC122, *L. paracasei* PS23 и *B. longum* BL986 восстанавливали потерю мышечной массы у старых грызунов, но причинно-следственная связь возрастного дисбактериоза кишечной микробиоты и атрофии мышц еще не доказана [43].

Интересное клиническое исследование по изучению взаимосвязи саркопении, цирроза печени и микрофлоры кишечника было опубликовано Lee P.C. et al. (2022). Авторами было проспективно обследовано 89 человек с циррозом печени и 16 здоровых добровольцев. Были проанализированы состояние мышц и статус питания, аминокислоты сыворотки крови и микробиота кала. Была исследована связь между микробными признаками саркопении и цирротическими осложнениями. Выявлено, что снижение мышечной массы и силы было связано с изменениями микробиологии кишечника у людей с циррозом печени. Наибольшее микробиологическое различие наблюдалось между пациентами с саркопенией и пациентами с нормальным мышечным статусом ( $p = 0,035$ ). У лиц с саркопенией были более низкие уровни аланина, валина, лейцина, изолейцина, пролина, триптофана и орнитина в сыворотке крови [29].

Примечательно, что в исследовании Lee P.C. et al. валин, лейцин, изолейцин — аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA) — имели более низкую концентрацию в плазме крови у пациентов с саркопенией. Функции аминокислот с разветвленной цепью и их роль для мышечной ткани будет рассмотрена далее.

## НАТУРАЛЬНОЕ ПИТАНИЕ И ЕГО ОГРАНИЧЕНИЯ

Как было отмечено еще в 2010 году Morley J.E. et al. в статье «Nutritional recommendations for the management of sarcopenia», питание должно быть полноценным, с достаточным содержанием белка, витаминов (особенно витамина D) и микроэлементов [17]. По мнению Tieland M. et al. (2017), высокое ежедневное потребление белка (1,0–1,2 г/кг/сут) помогает поддерживать мышечную массу при старении и препятствует развитию саркопении [30].

Однако не все пищевые белки обладают одинаковой усвояемостью и/или пользой. Белки более низкого качества, такие как соевый или пшеничный белок, в которых отсутствуют или содержатся в низком количестве одна или несколько незаменимых аминокислот, не стимулируют синтез мышечного белка в той же степени, что и источники более высокого качества. Аминокислоты из низкокачественных белков могут медленнее и не столь эффективно поступать в мышечную ткань. Это наблюдалось как у молодых людей [33], так и у пожилых [34]. Некоторые исследователи считают, что на фоне полноценного, богатого белком рациона нет необходимости в дополнительных добавках протеинов и/или BCAA [35].

Человеческий организм способен переваривать большое количество пищевого белка. По мнению Stokes T. et al. (2018), не все составляющие пищевой белок аминокислоты используются

трансляционным механизмом для синтеза новых белков. При потреблении изолированного пищевого белка, превышающего ~ 0,3 г/кг массы тела, синтез мышечных белков замедляется, а скорость катаболизма аминокислот за счет окисления и образования мочевины увеличивается, и поэтому меньше аминокислот доступно для миосинтеза. Людям, выполняющим силовые упражнения для всего тела, могут потребоваться большие дозы белка, чтобы максимизировать анаболические эффекты белка, однако эти эффекты лишь незначительно превышают то, что наблюдается при однократном приеме в пищу порядка 20 г белка. Учитывая, что мышцы становятся невосприимчивыми к присутствию аминокислот, так что миосинтез возвращается к базовому уровню через ~ 3 ч, несмотря на устойчивую гипераминоацидемию, белковые приемы пищи следует разделять на ~ 3–5 ч, чтобы максимизировать синтез мышечного белка в течение периода бодрствования [36].

В нормальном пищевом рационе содержатся дополнительные компоненты, которые могут влиять на скелетную мускулатуру. Рядом авторов отмечена роль карнитина, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, витаминов, полифенолов, содержащихся в пищевом рационе [37–44].

Карнитин — это четвертичное аммонийное соединение, необходимое для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для производства энергии. Карнитин в основном содержится в продуктах животного происхождения, таких как мясо, рыба, птица и молоко, и участвует в гомеостазе белка в скелетных мышцах, регулируя как синтез, так и распад белка, являясь антиоксидантом и противовоспалительным соединением [37].

Терапия на основе омега-3-полиненасыщенных жирных кислот, полученных из рыбьего жира, была предложена Smith G.I. et al. (2015) в клиническом исследовании для лечения саркопении и показала эффективность в предотвращении снижения мышечной массы и силы у пожилых людей [38].

Витамины — это незаменимые микронутриенты, которые не могут быть синтезированы организмом, поэтому их необходимо получать с пищей. Витамины предотвращают атрофию скелетных мышц благодаря своим противовоспалительным свойствам и буферизации окислительного стресса, влияя таким образом как на синтез белка, так и на катаболизм [39].

Lewis L.N. et al. (2020) показано, что уровень аскорбиновой кислоты как в рационе, так и в циркулирующей крови положительно коррелирует с изменениями массы скелетных мышц у лиц среднего и старшего возраста, что позволяет предположить, что потребление витамина С с пищей может защищать от саркопении. Считается, что

аскорбиновая кислота принимает непосредственное участие в поддержании гомеостаза скелетных мышц [40].

Витамин D также играет важную роль в физиологии скелетных мышц, а его дефицит у людей приводит к мышечной слабости и миалгии, которые могут быть устранены путем восполнения запасов витамина D [41].

По мнению Moresi V et al. (2022), скелетные мышцы экспрессируют рецептор витамина D, который опосредует витамин-зависимую передачу сигналов, влияющих на усвоение кальция. Прием добавок витамина D связан со значительным увеличением мышечной массы и функциональных возможностей у пожилых людей с саркопенией, особенно у тех, у кого наблюдается значительный исходный дефицит витамина D [42]. В дополнение к благотворному воздействию на возрастную саркопению витамин D способствует восстановлению мышц после напряженной мышечной деятельности [43].

Полифенолы — это большая группа органических соединений растительного происхождения, содержащихся во фруктах, овощах, кофе, чае и цельнозерновых продуктах. Salucci S., Falcieri E. (2020) полагают, что полифенолы являются потенциальными терапевтическими агентами для ингибирования мышечной атрофии и улучшения мышечной массы и силы. Полифенолы действуют главным образом как антиоксиданты и противовоспалительные агенты, таким образом ингибируя гены, связанные с атрофией мышц, и способствуя активации сигнального пути IGF-1 [44].

Специфическое и персонализированное диетическое вмешательство может регулярно назначаться в качестве терапевтического подхода в сочетании с фармацевтическим вмешательством и физическими упражнениями для замедления саркопении [42]. Однако возможности натурального питания не безграничны. В ряде случаев может быть необходимым добавление к основному питательному рациону пищевых добавок протеинов, незаменимых аминокислот, в том числе ВСАА.

## **ПРОТЕИНЫ В КАЧЕСТВЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК**

Представляет интерес возможность применения протеиновых добавок у гериатрических пациентов с саркопенией. Ранее считалось, что рекомендуемое потребление белка для поддержания минимальной мышечной массы у пожилых и старых людей составляет 0,8 г/кг массы тела в сутки. Однако авторы современных рекомендаций по здоровому питанию настаивают на более высоких количествах белка [45].

Согласно клиническим рекомендациям по старческой астении, утвержденным в России (Ткачева О.Н. с соавт., 2020), ежедневная потребность

в калориях для здоровых пожилых пациентов составляет 30 ккал/кг массы тела, в белках — 1–1,2 г/кг массы тела [46]. Европейское общество клинического питания и обмена веществ (ESPEN) рекомендует для пожилых и старых людей от 1,2 до 1,5 г белка на 1 кг массы тела в сутки, а для пациентов с тяжелыми заболеваниями и недостаточностью питания — не менее 2 г/кг в сутки [47].

В обзоре литературы «Whey Protein, Leucine and Vitamin-D-Enriched Oral Nutritional Supplementation for the Treatment of Sarcopenia», опубликованном в 2022 году, была проанализирована эффективность пероральных пищевых добавок, ориентированных на мышцы (muscle-targeted oral nutritional supplementation, MT-ONS). MT-ONS имели состав на основе сывороточного белка, обогащенного лейцином и витамином D. Пациенты наблюдались в различных клинических условиях (сообщество, реабилитационные центры, дома престарелых), с дополнительными программами физических упражнений или без них. Эффект сохранения мышечной массы и физической работоспособности, а также функциональных возможностей был продемонстрирован у пожилых пациентов, проходящих программы снижения веса или интенсивной реабилитации, связанные с неврологической инвалидностью (болезнь Паркинсона). Авторы рекомендуют пероральные пищевые добавки, нацеленные на мышцы (MT-ONS), в качестве первой линии диетического лечения саркопении в сочетании с индивидуальной программой физических упражнений. Возможно также использование MT-ONS для профилактики саркопении в группах высокого риска [8].

Moresi V. et al. (2022) в обзорной статье «Functional nutrients to ameliorate neurogenic muscle atrophy» были рассмотрены научные исследования, касающиеся использования функциональных ингредиентов для противодействия нейрогенной мышечной атрофии. Показано, в частности, положительное влияние высокого количества белка в пищевом рационе гериатрических пациентов [42].

Прием белка перед сном вызывает интерес исследователей, поскольку он связан с восстановлением после последовательных серий силовых упражнений. Взрослые в возрасте 18–64 лет спят в среднем ~ 7 часов каждую ночь, что делает ночной период самым продолжительным периодом после всасывания в течение дня, если учесть, что последний прием пищи может быть за 3–4 часа до сна. До недавнего времени периоду ночного сна уделялось мало внимания, однако в контексте стимуляции синтеза мышечного протеина оптимальный рецепт для приема белка будет включать что-то, что могло бы компенсировать отрицательный NPВ после ночного голодания [48].

В исследовании Groen V.B. et al. (2021) продемонстрировали, что назогастральное введение 40 г казеинового белка эффективно стимулировало синтез белков мышечной ткани и улучшало белковый баланс всего организма в течение 7 часов ночного сна [49].

Holwerda A.M. et al. (2016) было показано, что доза белка, потребляемая после тренировки, стимулирует ночной миосинтез на 30% больше, чем та же доза белка, потребляемая без предварительного выполнения силовых упражнений. Это предполагает, что вызванная физической нагрузкой сенсбилизация скелетных мышц к потреблению аминокислот распространяется и на ночной период восстановления [50].

Таким образом, сывороточный белок показал лучшую эффективность по сравнению с другими видами белковых добавок. Однако требуются дополнительные исследования применения протеиновых добавок у гериатрических пациентов, особенно с учетом полиморбидной патологии, часто встречающейся в старости. Например, у пожилых и старых людей на фоне хронической болезни почек при СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, вследствие развития возможного метаболического ацидоза, потребление белка рекомендовано уменьшить до 0,2–0,5 г/кг в сутки [47, 51].

## АМИНОКИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

Бельгийская рабочая группа по вмешательствам в области питания (Gielen E. et al., 2021) провела общий обзор литературы по применению добавок к питанию для улучшения мышечной массы, мышечной силы и физической работоспособности у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Авторы изучили 15 систематических обзоров, в шести из которых был проведен мета-анализ, посвященный широкому спектру вмешательств (белки, незаменимые аминокислоты, лейцин, β-гидроксип-метилбутират, креатин и комбинированные питательные добавки, с физическими упражнениями или без них). Наиболее убедительной доказательной базой обладали рекомендации приема добавок лейцина пожилым людям с саркопенией с целью увеличения мышечной массы [52].

По данным Drummond M.J. et al., потребление незаменимых аминокислот с пищей увеличивает экспрессию нескольких микроРНК в скелетных мышцах (miR-1, miR-23a, miR-208b, miR-499 и miR-27a), регулирующих экспрессию специфичных для мышц генов, и способствует увеличению мышечной массы [53].

Лейцин, изолейцин и валин — это три незаменимые аминокислоты с разветвленной цепью (BCAA), которые не вырабатываются организмом и, следовательно, должны потребляться экзогенно. Усвоение BCAA с пищей, как правило, очень

эффективно [54]. Примечательно, что ВСАА после всасывания в кишечнике обходят метаболизм первого прохождения в печени и окисляются в скелетных мышцах [55]. ВСАА являются тремя из девяти незаменимых аминокислот и содержатся в богатых белком продуктах, таких как яйца, мясо и молочные продукты [42].

ВСАА интенсивно изучались с момента их открытия в середине девятнадцатого века. В PubMed сообщается о более чем 50 000 исследований. Мощные анаболические эффекты ВСАА привели к росту интереса к их использованию в качестве дополнения к физическим упражнениям, обычно в виде коктейля из сывороточного протеина, употребляемого сразу после тренировки [54]. Силовые упражнения являются мощным анаболическим сигналом, который усиливается при приеме белка или ВСАА [56].

Для синтеза мышечного белка требуется как анаболический сигнал, так и аминокислотные строительные блоки для производства нового белка. Важно отметить, что ВСАА, и в частности лейцин, вносят свой вклад в анаболический сигнал. Перфузия изолированных скелетных мышц ВСАА стимулирует синтез белка так же эффективно, как и полная смесь аминокислот, и наоборот, перфузия мышц смесью аминокислот, в которой отсутствуют ВСАА, не способствует синтезу [57].

Циркулирующие уровни ВСАА (приблизительно 200 мкмоль валина, 100 мкмоль лейцина и 60 мкмоль изолейцина) поддерживаются натощак и возвращаются к этим уровням в течение нескольких часов после еды; таким образом, баланс потребления/потери ВСАА находится под гомеостатическим контролем. ВСАА в организме — циркулирующий пул и пул тканей. ВСАА, полученные

из пищевого рациона или высвобождающиеся в результате расщепления собственного белка организма, попадают в кровоток. Затем ВСАА выводятся из кровообращения в ткани, где они могут быть окислены или включены во вновь синтезированный белок [54].

Примечательно, что в исследовании Lee P.C. et al. (2022), которое было рассмотрено выше, валин, лейцин, изолейцин — аминокислоты с разветвленной цепью — имели более низкую концентрацию в плазме крови у пациентов с саркопенией [29]. Таким образом, низкий уровень ВСАА может быть ассоциирован с саркопенией.

Вклад ВСАА в стимулирование синтеза белка и ослабление протеолиза активируется mTORC-1, анаболическим сигналом, который зависит от инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 [54]. Лейцин активирует мишень рапамицина-1 (mTOR), анаболический сигнал, который опосредует синтез мышечного белка [35].

Эффективность ВСАА была исследована на лабораторных мышцах. Так, D'Antona G. et al. (2010) было показано, что диета, обогащенная ВСАА, уменьшает возраст-ассоциированную атрофию как медленных, так и быстрых типов миоцитов старых мышечных волокон [58].

С другой стороны, ряд авторов изучали применение ВСАА у людей [59–63]. В систематическом обзоре и мета-анализе «Effects of Branched-Chain Amino Acid-Rich Supplementation on EWGSOP2 Criteria for Sarcopenia in Older Adults», опубликованном в 2022 году, продемонстрирована эффективность ВСАА в комплексном лечении саркопении у пожилых людей [59]. Buondonno I. et al. (2020) было показано, что ВСАА, способствуя митохондриальному генезу, улучшают

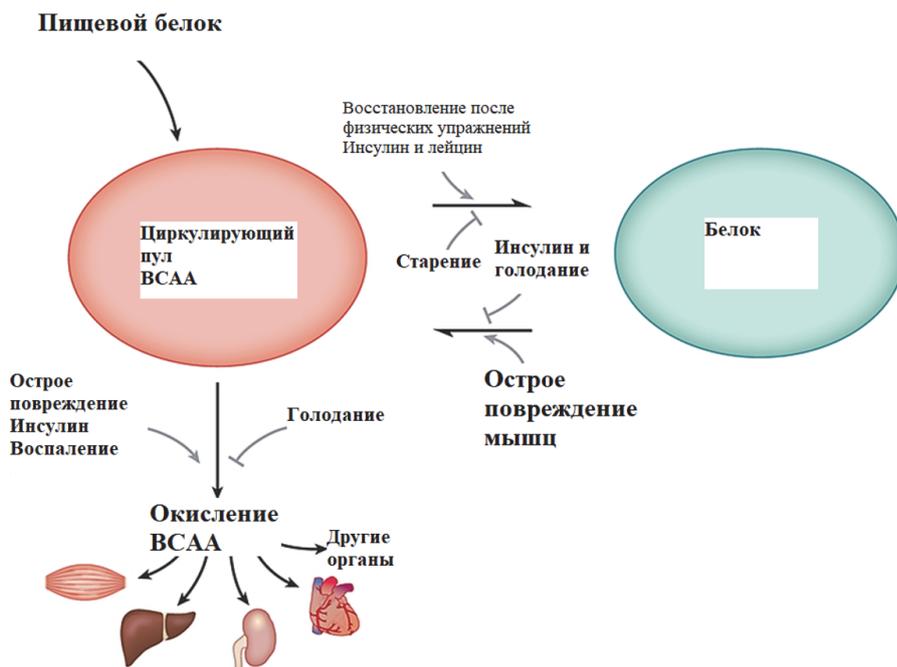


Рисунок 2. Модель физиологии ВСАА в организме

ВСАА попадают в кровоток, когда высвобождаются из белка, либо из пищевого рациона, либо из тканей. ВСАА могут выходить из кровообращения и откладываться в новый белок. Все ВСАА в конечном счете выводятся из организма при окислении в тканях. Многие факторы способствуют или тормозят каждый из этих процессов (серые стрелки). (Адаптировано из: Neinast M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. Annu Rev Physiol. 2019;81:139–164. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114455>)

мышечную выносливость и уменьшают окислительный стресс [60]. Martínez-Arnau F.M. et al. (2019) было показано, что добавление лейцина в пищевой рацион полезно для профилактики и лечения саркопении у пожилых людей [61]. Fouré A., Bendahan D. (2017) рекомендуют принимать ВСАА 200 мг на 1 кг массы тела в сутки, курсом 10 дней, чтобы ослабить повреждение мышц, вызванное физической нагрузкой [62]. Однако Martinho D.V. et al. (2022) полагают, что протоколы приема добавок ВСАА значительно различались в разных исследованиях. Более того, в большинстве исследований не сообщалось об общем потреблении белка в течение дня, и, следовательно, преимущества ВСАА следует интерпретировать с осторожностью [63].

Таким образом, ВСАА могут быть эффективны на фоне физических тренировок, однако точные подтверждения их эффективности могут быть получены только с учетом калорийности пищевого рациона, потребления белка с пищей, интенсивности основного обмена, вида физических упражнений и ряда других факторов.

### **ВОЗМОЖНЫЕ НЕГАТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИЗБЫТКА БЕЛКОВ В ПИЩЕВОМ РАЦИОНЕ**

Лечение и профилактика саркопении требует обогащенного белками пищевого рациона для противодействия потере мышечной массы. Дефицит белка в пищевом рационе приводит к снижению концентрации общего белка и альбумина в сыворотке крови [4, 5, 6, 8, 31, 54]. Однако избыток белка также может быть вредным. Так, Hernandez Morante J.J. et al. (2019) считают, что перед назначением протеиновых добавок к рациону пациентов с саркопенией и старческой астенией следует учитывать индивидуальные особенности организма пациентов [64].

Известно, что хроническая болезнь почек (ХБП) увеличивает риск развития саркопении [4,5]. С возрастом наблюдается прогрессирующее снижение скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока. Эти патологические явления возникают вследствие гемодинамических изменений в капиллярах почечных клубочков, нефросклероза и тубулоинтерстициального фиброза [65, 66]. На фоне протеинурии и альбуминурии при ХБП происходит высокая потеря собственных белков организма, что требует дополнительного введения белковых и/или аминокислотных добавок в пищевой рацион. С другой стороны, избыток белков в пищевом рационе на фоне сопутствующей ХБП может привести к развитию гипераммониемии, что особенно опасно для гериатрических пациентов [47,51].

Некоторые авторы считают, что высокая концентрация ВСАА в крови представляет опасность.

Гипераминоацидемия может возникать как при снижении утилизации аминокислот тканями организма (главным образом, скелетной мускулатурой), так и при избыточном поступлении аминокислот с пищей [54]. Как известно, утилизация ВСАА происходит преимущественно в митохондриях скелетных мышц. После всасывания в кишечнике и поступления в воротную вену ВСАА проходят через печеночный кровоток практически без изменений [54, 55]. Вероятно, избыточное количество ВСАА (например, вследствие приема внутрь больших доз ВСАА) не может быть быстро элиминировано, особенно на фоне дефицита двигательной активности и/или низкой мышечной массы, что часто встречается при саркопении у гериатрических пациентов.

Neinast et al. (2019) показали, что при нарушении утилизации ВСАА в митохондриях в крови повышается концентрация 3-гидроксикислот (3-гидрокси-2-метилмасляная кислота, 3-гидрокси-2-этилпропионовая кислота и 3-гидроксиизовалериановая кислота). У здоровых взрослых людей избыток этих соединений выводится с мочой. Кроме того, одним из конечных продуктов окисления лейцина является ацетоацетат, который может покиннуть митохондриальный матрикс, пройти цитозоль и потенциально быть причиной кетоацидоза [54]. Таким образом, передозировка лейцина (который обязательно содержится во всех препаратах ВСАА) может вызвать кетоацидоз.

Отмечена связь инсулинорезистентности, сахарного диабета 2 типа и повышенного уровня ВСАА в крови. Вероятно, ВСАА способствуют развитию резистентности к инсулину, и наоборот, резистентность к инсулину сама по себе может вызвать повышение уровня ВСАА, создавая петлю обратной связи [67]. Пока остается неясным, способствует ли повышение уровня ВСАА само по себе развитию резистентности к инсулину [54].

Таким образом, требуется индивидуальный подход к назначению протеиновых и аминокислотных добавок у пациентов с сопутствующей полиморбидной патологией (хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2 типа). Превышение дозировок ВСАА также нежелательно.

### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Широкое распространение саркопении у гериатрических пациентов требует своевременной диагностики, профилактики и лечения. Рациональное питание, богатое белками, с высоким содержанием незаменимых аминокислот является обязательным элементом в комплексной профилактике и лечении саркопении. С другой стороны, следует соблюдать осторожность при назначении протеиновых и аминокислотных добавок у гериатрических пациентов с наличием ХБП, сахарного

диабета 2 типа. Необходимы дальнейшие научные исследования по применению добавок протеинов и аминокислот у лиц пожилого и старческого возраста с целью сохранения мышечной силы, массы и функции и предотвращения инвалидизации.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(4):601. <https://doi.org/10.1093/ageing/afz046>.
2. Yeung SSY, Reijnen EM, Pham VK, et al. Sarcopenia and its association with falls and fractures in older adults: A systematic review and meta-analysis. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2019;10(3):485-500. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12411>.
3. Landi F, Calvani R, Tosato M, et al. Age-Related Variations of Muscle Mass, Strength, and Physical Performance in Community-Dwellers: Results From the Milan EXPO Survey. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(1):88.e17-88.e24. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.10.007>.
4. Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, et al. Prevalence and clinical correlates of sarcopenia in community-dwelling older people: application of the EWGSOP definition and diagnostic algorithm. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(4):438-446. <https://doi.org/10.1093/gerona/glt149>.
5. Ligthart-Melis GC, Luiking YC, Kakourou A, et al. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-)occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(9):1216-1228. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.006>.
6. Wojziszke J, van Wijngaarden J, van den Berg C, et al. Nutritional status and functionality in geriatric rehabilitation patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(2):195-207. <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00294-2>.
7. Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, et al. Prevalence of and interventions for sarcopenia in ageing adults: a systematic review. Report of the International Sarcopenia Initiative (EWGSOP and IWGS). *Age Ageing*. 2014;43(6):748-759. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>.
8. Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, Caccialanza R. Whey Protein, Leucine- and Vitamin-D-Enriched Oral Nutritional Supplementation for the Treatment of Sarcopenia. *Nutrients*. 2022;14(7):1524. <https://doi.org/10.3390/nu14071524>.
9. Bauer J, Biolo G, Cederholm T, et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE Study Group. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):542-559. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>.
10. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, et al. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):1065-1073. <https://doi.org/10.1093/ajcn/82.5.1065>.
11. Reginster JY, Beaudart C, Al-Daghri N, et al. Update on the ESCO recommendation for the conduct of clinical trials for drugs aiming at the treatment of sarcopenia in older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2021;53(1):5-17. <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01663-4>.
12. Kwak JY, Kwon KS. Pharmacological Interventions for Treatment of Sarcopenia: Current Status of Drug Development for Sarcopenia. *Ann Geriatr Med Res*. 2019;23(3):98-104. <https://doi.org/10.4235/agmr.19.0028>.
13. Liu C, Cheung WH, Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1393-1407. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>.
14. Hawley-Hague H, Home M, Campbell M, et al. Multiple levels of influence on older adults' attendance and adherence to community exercise classes. *Gerontologist*. 2014;54(4):599-610. <https://doi.org/10.1093/geront/gnt075>.
15. Milanović Z, Pantelić S, Trajković N, et al. Age-related decrease in physical activity and functional fitness among elderly men and women [published correction appears in *Clin Interv Aging*. 2014;9:979]. *Clin Interv Aging*. 2013;8:549-556. <https://doi.org/10.2147/CIA.S44112>.
16. Fonseca-Pérez D, Arteaga-Pazmiño C, Maza-Moscoso CP, et al. Food insecurity as a risk factor of sarcopenic obesity in older adults. *Front Nutr*. 2022;9:1040089. <https://doi.org/10.3389/fgnut.2022.1040089>.
17. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2010;11(6):391-396. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2010.04.014>.
18. Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA*. 2007;297(16):1772-1774. <https://doi.org/10.1001/jama.297.16.1772-b>.
19. Ligthart-Melis GC, Luiking YC, Kakourou A, et al. Frailty, Sarcopenia, and Malnutrition Frequently (Co-)occur in Hospitalized Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(9):1216-1228. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2020.03.006>.
20. Bindels LB, Delzenne NM. Muscle wasting: the gut microbiota as a new therapeutic target?. *Int J Biochem Cell Biol*. 2013;45(10):2186-2190. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.021>.
21. Liu C, Cheung WH, Li J, et al. Understanding the gut microbiota and sarcopenia: a systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):1393-1407. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12784>.
22. Lahiri S, Kim H, Garcia-Perez I, et al. The gut microbiota influences skeletal muscle mass and function in mice. *Sci Transl Med*. 2019;11(502):eaan5662. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aan5662>.
23. Nehmi VA, Murata GM, Moraes RCM, et al. A novel supplement with yeast  $\beta$ -glucan, prebiotic, minerals and Silybum marianum synergistically modulates metabolic and inflammatory pathways and improves steatosis in obese mice. *J Integr Med*. 2021;19(5):439-450. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2021.05.002>.
24. Claesson MJ, Jeffery IB, Conde S, et al. Gut microbiota composition correlates with diet and health in the elderly. *Nature*. 2012;488(7410):178-184. <https://doi.org/10.1038/nature11319>.
25. Montiel-Rojas D, Nilsson A, Santoro A, et al. Dietary Fibre May Mitigate Sarcopenia Risk: Findings from the NU-AGE Cohort of Older European Adults. *Nutrients*. 2020;12(4):1075. Published 2020 Apr 13. <https://doi.org/10.3390/nu12041075>.
26. Frampton J, Murphy KG, Frost G, Chambers ES. Higher dietary fibre intake is associated with increased skeletal muscle mass and strength in adults aged 40 years and older. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2021;12(6):2134-2144. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12820>.
27. Grosicki GJ, Fielding RA, Lustgarten MS. Gut Microbiota Contribute to Age-Related Changes in Skeletal Muscle Size, Composition, and Function: Biological Basis for a Gut-Muscle Axis. *Calcif Tissue Int*. 2018;102(4):433-442. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0345-5>.
28. Ticinesi A, Lauretani F, Milani C, et al. Aging Gut Microbiota at the Cross-Road between Nutrition, Physical Frailty, and Sarcopenia: Is There a Gut-Muscle Axis? *Nutrients*. 2017;9(12):1303. Published 2017 Nov 30. <https://doi.org/10.3390/nu9121303>.
29. Lee PC, Lee KC, Yang TC, et al. Sarcopenia-related gut microbial changes are associated with the risk of complications

- in people with cirrhosis. *JHEP Rep.* 2022;5(1):100619. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2022.100619>.
30. Tieland M, Franssen R, Dullemeijer C, et al. The Impact of Dietary Protein or Amino Acid Supplementation on Muscle Mass and Strength in Elderly People: Individual Participant Data and Meta-Analysis of RCT's. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(9):994-1001. <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0896-1>.
31. Robinson SM, Reginster JY, Rizzoli R, et al. Does nutrition play a role in the prevention and management of sarcopenia?. *Clin Nutr.* 2018;37(4):1124-1132. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.016>.
32. van Dronkelaar C, van Velzen A, Abdelrazek M, et al. Minerals and Sarcopenia; The Role of Calcium, Iron, Magnesium, Phosphorus, Potassium, Selenium, Sodium, and Zinc on Muscle Mass, Muscle Strength, and Physical Performance in Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc.* 2018;19(1):6-11.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2017.05.026>.
33. Tang JE, Moore DR, Kujbida GW, et al. Ingestion of whey hydrolysate, casein, or soy protein isolate: effects on mixed muscle protein synthesis at rest and following resistance exercise in young men. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(3):987-992. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00076.2009>.
34. Gorissen SH, Horstman AM, Franssen R, et al. Ingestion of Wheat Protein Increases In Vivo Muscle Protein Synthesis Rates in Healthy Older Men in a Randomized Trial. *J Nutr.* 2016;146(9):1651-1659. <https://doi.org/10.3945/jn.116.231340>.
35. Plotkin DL, Delcastillo K, Van Every DW, et al. Isolated Leucine and Branched-Chain Amino Acid Supplementation for Enhancing Muscular Strength and Hypertrophy: A Narrative Review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2021;31(3):292-304. <https://doi.org/10.1123/ijsem.2020-0356>.
36. Stokes T, Hector AJ, Morton RW, et al. Recent Perspectives Regarding the Role of Dietary Protein for the Promotion of Muscle Hypertrophy with Resistance Exercise Training. *Nutrients.* 2018;10(2):180. <https://doi.org/10.3390/nu10020180>.
37. Ringseis R, Keller J, Eder K. Mechanisms underlying the anti-wasting effect of L-carnitine supplementation under pathologic conditions: evidence from experimental and clinical studies. *Eur J Nutr.* 2013;52(5):1421-1442. <https://doi.org/10.1007/s00394-013-0511-0>.
38. Smith GI, Julliand S, Reeds DN, et al. Fish oil-derived n-3 PUFA therapy increases muscle mass and function in healthy older adults. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(1):115-122. <https://doi.org/10.3945/ajcn.114.105833>.
39. Wang Y, Liu Q, Quan H, et al. Nutraceuticals in the Prevention and Treatment of the Muscle Atrophy. *Nutrients.* 2021;13(6):1914. <https://doi.org/10.3390/nu13061914>.
40. Lewis LN, Hayhoe RPG, Mulligan AA, et al. Lower Dietary and Circulating Vitamin C in Middle- and Older-Aged Men and Women Are Associated with Lower Estimated Skeletal Muscle Mass. *J Nutr.* 2020;150(10):2789-2798. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa221>.
41. Gunton JE, Girgis CM. Vitamin D and muscle. *Bone Rep.* 2018;8:163-167. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2018.04.004>.
42. Moresi V, Renzini A, Cavioli G, et al. Functional Nutrients to Ameliorate Neurogenic Muscle Atrophy. *Metabolites.* 2022;12(11):1149. <https://doi.org/10.3390/metabo12111149>.
43. Garcia M, Seelaender M, Sotiropoulos A, et al. Vitamin D, muscle recovery, sarcopenia, cachexia, and muscle atrophy. *Nutrition.* 2019;60:66-69. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.031>.
44. Salucci S, Falcieri E. Polyphenols and their potential role in preventing skeletal muscle atrophy. *Nutr Res.* 2020;74:10-22. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.11.004>.
45. Wolfe RR, Cifelli AM, Kostas G, Kim IY. Optimizing Protein Intake in Adults: Interpretation and Application of the Recommended Dietary Allowance Compared with the Acceptable Macronutrient Distribution Range. *Adv Nutr.* 2017;8(2):266-275. <https://doi.org/10.3945/an.116.013821>.
46. Клинические рекомендации «Старческая астения» / Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. [и др.] // Российский журнал гериатрической медицины. — 2020. — № 1. — С. 44–46. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2020;(1):44-46. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46>.
47. Иванникова Е.В. Метаболизм мышечной ткани у лиц пожилого возраста / Иванникова Е.В., Дудинская Е.Н., Онучина Ю.С. // Российский журнал гериатрической медицины. — 2022. — № 2(10). — С. 96–102. [Ivannikova E.V., Dudinskaya E.N., Onuchina Yu.S. Muscle metabolism in older adults. *Russian Journal of Geriatric Medicine.* 2022;(2):96-102. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2022-96-102>.
48. Stokes T, Hector AJ, Morton RW, et al. Recent Perspectives Regarding the Role of Dietary Protein for the Promotion of Muscle Hypertrophy with Resistance Exercise Training. *Nutrients.* 2018;10(2):180. <https://doi.org/10.3390/nu10020180>.
49. Groen BB, Res PT, Pennings B, et al. Intra-gastric protein administration stimulates overnight muscle protein synthesis in elderly men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2012;302(1):E52-E60. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00321.2011>.
50. Holwerda AM, Kouw IW, Trommelen J, et al. Physical Activity Performed in the Evening Increases the Overnight Muscle Protein Synthetic Response to Presleep Protein Ingestion in Older Men. *J Nutr.* 2016;146(7):1307-1314. <https://doi.org/10.3945/jn.116.230086>.
51. Мокрышева Н.Г., Крупинова Ю.А., Володичева В.Л. [и др.] Саркопения глазами эндокринолога. Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15. — № 5. — С. 21–27. [Mokrysheva N.G., Krupinova J.A., Volodicheva V.L. et al. A view at sarcopenia by endocrinologist. *Obesity and metabolism.* 2018;15(5):21-27. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14344/omet9792>.
52. Gielen E, Beckwée D, Delaere A, et al. Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev.* 2021;79(2):121-147. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa011>.
53. Drummond MJ, Glynn EL, Fry CS, et al. Essential amino acids increase microRNA-499, -208b, and -23a and downregulate myostatin and myocyte enhancer factor 2C mRNA expression in human skeletal muscle. *J Nutr.* 2009;139(12):2279-2284. <https://doi.org/10.3945/jn.109.112797>.
54. Neinst M, Murashige D, Arany Z. Branched Chain Amino Acids. *Annu Rev Physiol.* 2019;81:139-164. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114455>.
55. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr.* 2006;136(1 Suppl):207S-11S. <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.207S>.
56. Biolo G, Tipton KD, Klein S, Wolfe RR. An abundant supply of amino acids enhances the metabolic effect of exercise on muscle protein. *Am J Physiol.* 1997;273(1 Pt 1):E122-E129. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.273.1.E122>.
57. May ME, Buse MG. Effects of branched-chain amino acids on protein turnover. *Diabetes Metab Rev.* 1989;5(3):227-245. <https://doi.org/10.1002/dmr.5610050303>.
58. D'Antona G, Ragni M, Cardile A, et al. Branched-chain amino acid supplementation promotes survival and supports cardiac and skeletal muscle mitochondrial biogenesis in middle-aged mice. *Cell Metab.* 2010;12(4):362-372. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.08.016>.
59. Bai GH, Tsai MC, Tsai HW, et al. Effects of branched-chain amino acid-rich supplementation on EWGSOP2 criteria for sarcopenia in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2022;61(2):637-651. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02710-0>.
60. Buondonno I, Sassi F, Carignano G, et al. From mitochondria to healthy aging: The role of branched-chain amino acids treatment: MATeR a randomized study. *Clin Nutr.* 2020;39(7):2080-2091. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.10.013>.
61. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial Effects of Leucine Supplementation on Criteria for Sarcopenia: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019;11(10):2504. <https://doi.org/10.3390/nu11102504>.
62. Fouré A, Bendahan D. Is Branched-Chain Amino Acids Supplementation an Efficient Nutritional Strategy to Alleviate

Skeletal Muscle Damage? A Systematic Review. *Nutrients*. 2017;9(10):1047. <https://doi.org/10.3390/nu9101047>.

63. Martinho DV, Nobari H, Faria A, et al. Oral Branched-Chain Amino Acids Supplementation in Athletes: A Systematic Review. *Nutrients*. 2022;14(19):4002. <https://doi.org/10.3390/nu14194002>.

64. Hernández Morante JJ, Gómez Martínez C, Morillas-Ruiz JM. Dietary Factors Associated with Frailty in Old Adults: A Review of Nutritional Interventions to Prevent Frailty Development. *Nutrients*. 2019;11(1):102. <https://doi.org/10.3390/nu11010102>.

65. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17(4):302-307. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2010.05.002>.

66. Delanaye P, Jager KJ, Bökenkamp A, et al. CKD: A Call for an Age-Adapted Definition. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(10):1785-1805. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019030238>.

67. Mahendran Y, Jonsson A, Have CT, et al. Genetic evidence of a causal effect of insulin resistance on branched-chain amino acid levels. *Diabetologia*. 2017;60(5):873-878. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4222-6>.