

# SARCOPENIA RESPIRATORIA

---

Dulce Gabriela González Islas, Mariana Isabel Valdés Moreno, Mariana Salvatierra Escobar, Iris Crystell López Vásquez

*Pero si alguien me pregunta  
si te quise,  
nada más sabré decir  
que te adoré.*

*Daniel, me estás matando*

## RESUMEN

La sarcopenia respiratoria se define como una disminución en la masa y fuerza de los músculos respiratorios que causa deterioro de la función ventilatoria pulmonar, esto en presencia de sarcopenia.

Existe una serie de mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia respiratoria, como edad, desuso o inactividad física, desnutrición, inflamación sistémica, estrés oxidativo, requerimiento de ventilación mecánica invasiva, alteraciones en la composición corporal, entre otros, que impactan negativamente en la función pulmonar, en la tolerancia al ejercicio y en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, lo que deteriora la calidad de vida y empeora el pronóstico de los pacientes.

En conjunto, la rehabilitación pulmonar y un régimen nutricional adecuado han mostrado ser la piedra angular en el tratamiento de pacientes con sarcopenia respiratoria, al lograr el fortalecimiento de los músculos involucrados en la respiración.

## DEFINICIÓN

De acuerdo con el grupo de trabajo japonés de sarcopenia respiratoria de la Japanese Association of Rehabilitation Nutrition, la sarcopenia respiratoria se define como una disminución en

la masa y fuerza de los músculos involucrados en la respiración, lo que causa deterioro de la función ventilatoria pulmonar, esto en presencia de sarcopenia.<sup>1</sup>

## DIAGNÓSTICO

En la actualidad no existe un consenso establecido para definir este padecimiento; sin embargo, se han propuesto algunas descripciones que se presentan en la **Tabla 1**.

**Tabla 1.** Definiciones de sarcopenia respiratoria

Autores	Término	Definición	Puntos de corte
Nagano y colaboradores <sup>1</sup>	Presbipnea	Disminución de la función respiratoria debido al envejecimiento	MRC modificado $\geq 1$
Nagano y colaboradores <sup>1</sup>	Sarcopenia respiratoria	Baja masa y fuerza de los músculos respiratorios y/o deterioro de la función pulmonar en presencia de sarcopenia	1. Sarcopenia según los criterios de la EWGSOP2 o AWGS 2019 <sup>22</sup> 2. Baja fuerza o función de los músculos respiratorios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fuerza: <math>PI_{max} \leq 80 \text{ cmH}_2\text{O}</math></li> <li>• Función: baja capacidad vital forzada</li> </ul> 3. Baja masa muscular de diafragma /músculos intercostales: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Valor no establecido</li> </ul>
Kera y colaboradores <sup>3</sup>	Sarcopenia respiratoria	Disminución en la función física de los músculos respiratorios: "dinapenia respiratoria"	1 DE del flujo espiratorio máximo Puntos de corte: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mujeres: <math>&lt; 3.21 \text{ l/s}</math></li> <li>• Hombres: <math>&lt; 4.40 \text{ l/s}</math></li> </ul>

Fuente: elaborada con información de Nagano et al., 2021,<sup>1</sup> Kera et al., 2019<sup>3</sup> y Cruz-Jentoft et al., 2019.<sup>22</sup>

## PRONÓSTICO

La sarcopenia respiratoria tiene un impacto negativo en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, en la función pulmonar y calidad de vida, además de que incrementa el riesgo de padecer neumonía por aspiración y mortalidad.<sup>2,3</sup>

## MÚSCULOS RESPIRATORIOS

El diafragma es el músculo más importante de la respiración y desempeña un papel fundamental en la homeostasis respiratoria; este, junto con los músculos escaleno, esternocleidomastoideo, paraesternal, intercostal interno e intercostal externo se encargan de la inspiración. Por otra parte, los músculos encargados de la espiración son el intercostal interno y abdominales, se estima que 60% de sus fibras corresponden al tipo I (**Tabla 2**).<sup>4-6</sup>

**Tabla 2.** Distribución de las fibras musculares del diafragma

Tipo	Porcentaje	Descripción
Tipo I	55%	De contracción lenta, desarrollan una tensión relativamente pequeña y son de metabolismo aeróbico (existe una red capilar bien desarrollada alrededor de las fibras musculares y mioglobina para almacenar oxígeno en las fibras), por lo que son resistentes a la fatiga
Tipo IIa	21%	De contracción rápida, desarrollan una tensión moderada y son relativamente resistentes a la fatiga
Tipo IIb/x	24%	De contracción rápida, desarrollan grandes tensiones, pero su metabolismo anaeróbico glucolítico las hace susceptibles a la fatiga

Fuente: elaboración de las autoras.

## FACTORES DE RIESGO

Existen diferentes mecanismos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia respiratoria, entre ellos destacan: edad, desuso, desnutrición, disfunción mitocondrial, hipoxia, citocinas proinflamatorias, estrés oxidativo, comorbilidades, alteraciones en la composición corporal y sarcopenia, requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) y el consumo de ciertos fármacos.<sup>7</sup>

### EDAD

La edad es uno de los principales mecanismos involucrados en la pérdida de masa y fuerza muscular, se estima que la pérdida de fuerza va de 2.5 a 4% por cada año,<sup>8</sup> y la pérdida de masa muscular es de 0.64 a 0.98% por año en adultos mayores de 75 años, siendo mayor la pérdida en hombres que en mujeres.<sup>9</sup> De igual forma, existe disminución en la masa y fuerza de los músculos respiratorios, con la consiguiente reducción de la función pulmonar. A esta disminución de la función respiratoria debida al envejecimiento, Nagano y colaboradores la definen como “presbipnea”.<sup>1</sup>

El envejecimiento tiene un impacto importante en la función pulmonar, pues además de la pérdida de fuerza del diafragma y los músculos intercostales,<sup>10,11</sup> el componente de elastina

de la matriz pulmonar disminuye, en tanto que la cantidad de colágeno tipo III aumenta, haciendo más flexible el sistema pulmonar, lo que puede originar retención de líquido/mucosa y atelectasia. Además, existe un engrosamiento de la membrana basal alveolar, volviendo deficiente el intercambio gaseoso.

Los cambios en las estructuras óseas y en los músculos respiratorios también impactan en la función pulmonar durante el envejecimiento; por ejemplo, la desmineralización ósea y la osteoporosis conducen a cambios cifoescolióticos. Asimismo, algunos adultos mayores desarrollan calcificación significativa y fusión de articulaciones entre las costillas y vértebras, lo que contribuye a disminución de la expansión de la pared torácica y produce restricción pulmonar.<sup>12</sup>

## ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN

El estrés oxidativo y la inflamación son dos de los mecanismos más importantes para la pérdida de masa muscular, ambos se incrementan en el envejecimiento, generando alteraciones metabólicas y procesos patológicos tanto crónicos como agudos que han sido asociados con un mayor riesgo de sarcopenia y peor pronóstico.<sup>13,14</sup>

Las citocinas (en especial TNF- $\alpha$  e IL-6) se asocian con aumento de la proteólisis, apoptosis de los miocitos, reducción en la síntesis proteica, en gran medida por la reducción del factor de crecimiento similar a la insulina 1, así como aumento del estrés oxidativo. El aumento de los radicales libres tiene efectos importantes en el retículo sarcoplásmico, la función mitocondrial y la integridad del sarcolema. El retículo sarcoplásmico y las mitocondrias participan en el proceso de contracción muscular, las mitocondrias dañadas no sólo son menos eficientes desde el punto de vista bioenergético, sino que también generan mayores cantidades de especies reactivas de oxígeno (RO), generando un círculo vicioso entre inflamación y estrés oxidativo, lo cual exacerba aún más la pérdida de masa muscular.<sup>13,15,16</sup>

## ALTERACIONES EN LA COMPOSICIÓN CORPORAL Y SARCOPENIA

Diversos estudios han mostrado que existen cambios en el metabolismo del músculo esquelético que conducen a alteraciones en el catabolismo y anabolismo de las proteínas y el glucógeno, así como en la utilización de energía.<sup>17,18</sup> Aunado a esto, ocurre disfunción mitocondrial, disminución en el número de fibras musculares y de la densidad capilar, aumento de estrés oxidativo e inflamación, así como infiltración de tejido adiposo, lo cual promueve atrofia de las miofibrillas y pérdida de la función muscular, tanto en músculos periféricos como en aquellos encargados de la respiración, sobre todo el diafragma y los músculos intercostales.<sup>5,7</sup>

Con respecto a la funcionalidad muscular, esta puede ser evaluada mediante la fuerza apendicular como la fuerza de mano o cuádriceps, mientras que la funcionalidad de los músculos inspiratorios puede ser evaluada mediante las presiones inspiratorias máximas ( $PI_{max}$ ) y la fuerza de los músculos espiratorios mediante presión espiratoria máxima ( $PE_{max}$ ) o tasa de flujo espiratorio máximo (PEFR).

En humanos, se ha observado que la fuerza muscular apendicular se asocia con la fuerza de los músculos respiratorios: Shin y colaboradores mostraron que, en adultos mayores de

60 años, por cada kilogramo de fuerza de la mano se incrementa 1.87 cmH<sub>2</sub>O el P<sub>I</sub><sub>max</sub> y 1.10 cmH<sub>2</sub>O el P<sub>E</sub><sub>max</sub>, el primero es un indicador de la fuerza del diafragma, mientras que el segundo evalúa la fuerza de los músculos abdominales e intercostales.<sup>19</sup> Además, la fuerza de mano se relaciona con la función pulmonar: Chen y colaboradores mostraron en un estudio realizado en población sana que, por cada kilogramo en la fuerza de mano, existe un incremento de 0.02 l en capacidad vital forzada (FVC), 0.023 l en capacidad vital y 0.03 l en el volumen espiratorio forzado en el tercer segundo (FEV<sub>3</sub>).<sup>20</sup>

Con respecto a la masa muscular corporal, esta tiene un impacto importante sobre la fuerza del diafragma, pero no de los músculos intercostales, tanto en población joven como en adultos mayores.<sup>19,21</sup> En cuanto a la función pulmonar, en un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se observó que, por cada kilogramo del índice de masa muscular esquelética se incrementa 4.89% el volumen espirado máximo en el primer segundo de la espiración forzada (FEV<sub>1</sub>) ( $\beta$ : 4.89, CI 95%: 1.98-7.81,  $p=0.001$ ).

Por otra parte la sarcopenia, definida como la pérdida progresiva y generalizada de función y masa muscular,<sup>22</sup> se ha asociado con un mayor riesgo de caídas, fracturas, hospitalizaciones, así como con una menor calidad de vida y peor pronóstico.<sup>22-24</sup> Con respecto a la función pulmonar, se ha observado que los sujetos con sarcopenia muestran menor fuerza de los músculos inspiratorios y expiratorios,<sup>25,26</sup> menor masa muscular del diafragma<sup>27</sup> y alteraciones de la función pulmonar (menor FEV<sub>1</sub>, FVC y capacidad vital), así como un mayor puntaje en la escala modificada del British Medical Research Council (mMRC) en diferentes poblaciones (adultos mayores,<sup>28,29</sup> enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC]<sup>30,31</sup> y fibrosis pulmonar idiopática,<sup>32</sup> entre otras).

Las alteraciones en la composición corporal impactan de forma negativa en la tolerancia al ejercicio<sup>33</sup> y en la capacidad para realizar actividades de la vida diaria, lo cual fomenta el desuso de los músculos, otro de los mecanismos que favorecen el desarrollo de la sarcopenia respiratoria.

## DESUSO

La inactividad física y el desuso se relacionan con la pérdida de masa y fuerza muscular: un estudio realizado por Kortebein y colaboradores en adultos mayores mostró que, después de 10 días de inmovilización, existe una disminución de -1.50 kg (IC 95%: -0.62 a -2.48) de masa muscular, así como una disminución de -19 Nm (IC 95%: -11 a -30) de fuerza.<sup>34</sup> Además, se ha observado que después de tres semanas de inmovilización existe una reducción significativa en el número de fibras musculares tipo I y un aumento en el número de fibras tipo IIx en músculos de extremidades periféricas.<sup>35</sup> Con respecto a los músculos respiratorios, no existe evidencia sobre cambios en el tipo de fibras musculares en sujetos inmovilizados.

## VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA

Se estima que de 60 a 80% de los pacientes con VMI desarrollan disfunción diafragmática. Entre las principales causas se encuentran inactividad del diafragma, hiperglicemias

prolongadas, inmovilización, infecciones, uso de bloqueadores neuro-musculares y corticosteroides, entre otros.<sup>36</sup>

La disfunción diafragmática es un factor de riesgo independiente de reintubación, mayor tiempo de ventilación mecánica y mortalidad hospitalaria.<sup>37</sup> Un estudio realizado por Supinski y colaboradores en pacientes críticos mostró que aquellos con disfunción diafragmática (definido como  $P_{diTw} < 10$  cmH<sub>2</sub>O) tuvieron mayor tiempo de ventilación mecánica ( $12.3 \pm 1.7$  días vs.  $5.5 \pm 2$  días,  $p=0.016$ ), así como mayor mortalidad (49 vs. 7%,  $p=0.022$ ), comparado con los sujetos sin disfunción diafragmática.<sup>36</sup>

## REHABILITACIÓN PULMONAR Y TRATAMIENTO NUTRICIONAL

En conjunto con el tratamiento nutricional, la rehabilitación pulmonar ha mostrado ser la piedra angular en el tratamiento de la depleción y sarcopenia. En adultos mayores sanos se ha observado que un entrenamiento de 30 a 80% de intensidad durante cinco a ocho semanas mejora la fuerza de los músculos inspiratorios.<sup>38</sup> Además, en pacientes con EPOC los ejercicios respiratorios pueden reducir la limitación en la función pulmonar al aumentar la fuerza y la resistencia de los músculos respiratorios, optimizando la mecánica del movimiento de la pared torácica y abdominal, reduciendo la hiperinflación dinámica y mejorando el intercambio de gases. Un metaanálisis de pacientes con EPOC mostró que el entrenamiento de los músculos respiratorios junto con la rehabilitación pulmonar tienen un efecto positivo sobre la disnea, tolerancia al ejercicio y la fuerza de los músculos inspiratorios.<sup>39</sup> Además, los programas de ejercicios domiciliarios también han mostrado un impacto positivo en FEV1, en la proporción de FEV1/FVC,  $PI_{max}$  y  $PE_{max}$ , así como en la calidad de vida.<sup>40</sup>

Por su parte, el tratamiento nutricional ayuda a mejorar la funcionalidad de los músculos esqueléticos y respiratorios. El metaanálisis de Collins y colaboradores en pacientes con EPOC mostró que los sujetos que recibieron soporte nutricional mejoró la fuerza de los músculos espiratorios, inspiratorios y periféricos.<sup>41</sup> De igual manera, la suplementación con beta-hidroxi-beta-metilbutirato (HMB), el cual es un derivado de la leucina, un aminoácido de cadena ramificada, ha mostrado incrementar la fuerza y masa muscular esquelética.<sup>42,43</sup> Por otra parte, los ácidos grasos monoinsaturados, especialmente el oleico, tiene un impacto positivo sobre los factores de inflamación (IL-6, PCR), función endotelial (ICAM-1, e-selectina y dilatación mediada por flujo), así como el estrés oxidativo (malondialdehído, LDL oxidado),<sup>44-46</sup> que desempeñan un papel determinante en la pérdida de masa y función muscular.

Además, se ha observado que la combinación de estas terapias ofrece mejores resultados a los pacientes. Un metaanálisis realizado por Yin y colaboradores en sujetos con obesidad sarcopénica encontró que los sujetos sometidos tanto a terapia nutricional como física mostraron un impacto positivo sobre la masa muscular apendicular, así como un mayor impacto en la fuerza muscular.<sup>47</sup>

## CONCLUSIONES

Actualmente no existe un consenso establecido para el diagnóstico de sarcopenia respiratoria; sin embargo, el tamizaje periódico en sujetos con sospecha clínica permitirá un manejo multidisciplinario y personalizado que contribuya a una mejor calidad de vida y pronóstico.

## FUENTES CONSULTADAS

1. Nagano A, Wakabayashi H, Maeda K et al. Respiratory sarcopenia and sarcopenic respiratory disability: concepts, diagnosis, and treatment. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(4):507-515.
2. Cook NR, Evans DA, Scherr PA et al. Peak expiratory flow rate and 5-year mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol*. 1991;133(8):784-794.
3. Kera T, Kawai H, Hirano H et al. Definition of respiratory sarcopenia with peak expiratory flow rate. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(8):1021-1025.
4. Mizuno M. Human respiratory muscles: fibre morphology and capillary supply. *Eur Respir J*. 1991;4(5):587-601.
5. Polla B, D'Antona G, Bottinelli R, Reggiani C. Respiratory muscle fibres: specialisation and plasticity. *Thorax*. 2004;59(9):808-817.
6. Bordoni B, Morabito B, Simonelli M. Ageing of the diaphragm muscle. *Cureus*. 2020;12(1):e6645.
7. Yang Q, Chan P. Skeletal muscle metabolic alternation develops sarcopenia. *Aging dis*. 2022;13(3):801-814.
8. Mitchell WK, Williams J, Atherton P et al. Sarcopenia, dynapenia, and the impact of advancing age on human skeletal muscle size and strength; a quantitative review. *Front Physiol*. 2012;3:260.
9. Tieland M, Trouwborst I, Clark B. Skeletal muscle performance and ageing. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(1):3-19.
10. Chen HI, Kuo CS. Relationship between respiratory muscle function and age, sex, and other factors. *J Appl Physiol* (1985). 1989;66(2):943-948.
11. Watsford ML, Murphy AJ, Pine MJ. The effects of ageing on respiratory muscle function and performance in older adults. *J Sci Med Sport*. 2007;10(1):36-44.
12. Chiam B, Sin DD. The aging lung: implications for diagnosis and treatment of respiratory illnesses in the elderly. *Geriatr Aging*. 2002;5(9):36-40.
13. Barreiro E, de la Puente B, Minguella J et al. Oxidative stress and respiratory muscle dysfunction in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(10):1116-1124.
14. Byun MK, Cho EN, Chang J et al. Sarcopenia correlates with systemic inflammation in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:669-675.
15. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B et al. Cachexia and sarcopenia: mechanisms and potential targets for intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:100-106.
16. Beltran Valls MR, Wilkinson DJ, Narici MV et al. Protein carbonylation and heat shock proteins in human skeletal muscle: relationships to age and sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(2):174-181.
17. Ivy JL. Regulation of muscle glycogen repletion, muscle protein synthesis and repair following exercise. *J Sports Sci Med*. 2004;3(3):131-138.
18. Hunter GR, Singh H, Carter SJ et al. Sarcopenia and its implications for metabolic health. *J Obes*. 2019;2019:8031705.
19. Shin HI, Kim DK, Seo KM et al. Relation between respiratory muscle strength and skeletal muscle mass and hand grip strength in the healthy elderly. *Ann Rehabil Med*. 2017;41(4):686-692.
20. Chen L, Liu X, Wang Q et al. Better pulmonary function is associated with greater handgrip strength in a healthy Chinese Han population. *BMC Pulm Med*. 2020;20(1):114.
21. Ro HJ, Kim DK, Lee SY et al. Relationship between respiratory muscle strength and conventional sarcopenic indices in young adults: a preliminary study. *Ann Rehabil Med*. 2015;39(6):880-887.
22. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31.
23. Cawthon PM, Lui LY, Taylor BC et al. Clinical definitions of sarcopenia and risk of hospitalization in community-dwelling older men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1383-1389.
24. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1199-1204.
25. Izawa KP, Watanabe S, Oka K et al. Respiratory muscle strength in relation to sarcopenia in elderly cardiac patients. *Aging Clin Exp Res*. 2016;28(6):1143-1148.
26. Ohara DG, Pegorari MS, Oliveira Dos Santos NL et al. Respiratory muscle strength as a discriminator of

- sarcopenia in community-dwelling elderly: a cross-sectional study. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):952-958.
27. Deniz O, Coteli S, Karatoprak NB et al. Diaphragmatic muscle thickness in older people with and without sarcopenia. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(3):573-580.
28. Jeon YK, Shin MJ, Kim MH et al. Low pulmonary function is related with a high risk of sarcopenia in community-dwelling older adults: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008-2011. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2423-2429.
29. Kera T, Kawai H, Hirano H et al. Relationships among peak expiratory flow rate, body composition, physical function, and sarcopenia in community-dwelling older adults. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(4):331-340.
30. Koo HK, Park JH, Park HK et al. Conflicting role of sarcopenia and obesity in male patients with chronic obstructive pulmonary disease: Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2014;9(10):e110448.
31. Martínez-Luna N, Orea-Tejeda A, González-Islas D et al. Association between body composition, sarcopenia and pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):106.
32. Moon SW, Choi JS, Lee SH et al. Thoracic skeletal muscle quantification: low muscle mass is related with worse prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Respir Res*. 2019;20(1):35.
33. Saito H, Matsue Y, Kamiya K et al. Sarcopenic obesity is associated with impaired physical function and mortality in older patients with heart failure: insight from FRAGILE-HF. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):556.
34. 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.
35. Hortobágyi T, Depsey L, Fraser D et al. Changes in muscle strength, muscle fibre size and myofibrillar gene expression after immobilization and retraining in humans. *J Physiol*. 2000;524Pt1(Pt1):293-304.
36. Supinski G, Callahan LA. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care*. 2013;17(3):R120.
37. Goligher EC, Dres M, Fan E et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):204-213.
38. Manifold J, Winnard A, Hume E et al. Inspiratory muscle training for improving inspiratory muscle strength and functional capacity in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2021;50(3):716-724.
39. Beaumont M, Forget P, Couturaud F, Reyckler G. Effects of inspiratory muscle training in COPD patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(7):2178-2188.
40. Lu Y, Li P, Li N et al. Effects of home-based breathing exercises in subjects with COPD. *Respir Care*. 2020;65(3):377-387.
41. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616-629.
42. Wu H, Xia Y, Jiang J et al. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on muscle loss in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2015;61(2):168-175.
43. Bear DE, Langan A, Dimidi E et al.  $\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019;109(4):1119-1132.
44. Somerset SM, Graham L, Markwell K. Isoenergetic replacement of dietary saturated with monounsaturated fat via macadamia nuts enhances endothelial function in overweight subjects. *e-SPEN J*. 2013;8(3):e113-e119.
45. Schwingshackl L, Christoph M, Hoffman G. Effects of olive oil on markers of inflammation and endothelial function—a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(9):7651-7675.
46. George ES, Marshall S, Mayr HL et al. The effect of high-polyphenol extra virgin olive oil on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(17):2772-2795.
47. Yin YH, Liu JYW, Välimäki M. Effectiveness of non-pharmacological interventions on the management of sarcopenic obesity: A systematic review and meta-analysis. *Exp Gerontol*. 2020;135:110937.