

EL HIDROXIMETIL BUTIRATO COMO AYUDA ERGOGÉNICA NUTRICIONAL EN LA SARCOPENIA SENIL

Trabajo fin de grado en nutrición humana y
dietética. Curso 2014 - 2015



AUTOR:

Estefanía Álvarez Puertas

TUTOR:

Dra. Raquel Blasco Redondo

RESUMEN

Introducción: La nutrición deportiva es un campo en constante desarrollo en donde se publican anualmente cientos de trabajos de investigación. Por este motivo, mantenerse al día en esta literatura es a menudo difícil. Por otro lado, las estrategias nutricionales generales no son las mismas para la población que realiza un determinado programa de entrenamiento, puesto que están especialmente diseñadas para optimizar el rendimiento y facilitar la recuperación. Una de estas estrategias nutricionales es la suplementación con HMB.

Finalidad y objeto del estudio: Evaluar la evidencia científica que existe sobre la eficacia de la suplementación con HMB en el tratamiento y prevención de la sarcopenia senil.

Conclusiones: La sarcopenia senil, un problema sanitario muy prevalente, tiene una etiología multifactorial donde el elemento más importante es el incremento del catabolismo muscular. El HMB ha demostrado aumentar la masa muscular y la funcionalidad osteomúsculoarticular en ancianos y poblaciones sedentarias. Los mecanismos de acción del HMB incluyen el aumento de la síntesis proteica y la inhibición de la proteólisis, siendo este último el más importante. La ingestión de HMB junto con un programa de entrenamiento de fuerza, que es la estrategia terapéutica más importante para el desarrollo de la masa muscular y la fuerza, puede frenar el proceso de catabolismo muscular especialmente en personas menos entrenadas. Además, la suplementación crónica con HMB es segura y eficaz en poblaciones envejecidas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DEL TEMA	1
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	1
OBJETIVO DEL ESTUDIO	1
SÍNDROMES GERIÁTRICOS	2
SARCOPENIA	3
1. Concepto	3
2. Categorías y estadios	4
3. Relación de la sarcopenia con otros síndromes.	5
4. Prevalencia/etiología	6
5. Fisiopatología	9
6. Técnicas diagnósticas de sarcopenia	14
β -HIDROXI- β -METIL-BUTIRATO	16
1. Definición	16
2. Metabolismo	17
3. Absorción y excreción del HMB	19
4. Forma química y toxicidad del HMB como suplemento nutricional	19
5. Dosis óptima de la suplementación con HMB	20
6. Mecanismos de acción	20
7. HMB y creatina	22
8. HMB y leucina	22
9. Eficacia del HMB en el tratamiento de la sarcopenia senil	22
CONCLUSIONES	24
AGRADECIMIENTOS	25
BIBLIOGRAFÍA	25

INTRODUCCIÓN. ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La población actual está envejeciendo. En España, el porcentaje de población mayor de 65 años a fecha de octubre de 2014 se sitúa en un 18,2% según el Instituto Nacional de Estadística. Este porcentaje pasaría a ser del 24,9% en 2029 y del 38,7% en 2064. Además, nuestra comunidad autónoma, Castilla y León, se encuentra a la cabeza como la comunidad con mayor población envejecida (con 22,9% de personas mayores de 65 años en 2012). No sólo la población mayor está aumentando, sino que la esperanza de vida cada vez es mayor. En España, los nacidos en 2010 vivirán, de media, casi 82 años (79 años los varones y 85 años las mujeres) si se mantienen los niveles de mortalidad ¹. Debido a que cada vez somos más mayores y aumenta la esperanza de vida, es muy importante que la calidad de ésta en los últimos años sea la mejor posible. Por eso, se estudian las enfermedades que más comúnmente afectan a nuestros mayores y cómo prevenirlas y tratarlas.

La nutrición deportiva es una ciencia en constante evolución, con cientos de investigaciones publicadas al año. Por esta razón, mantenerse al día puede resultar difícil. Existen numerosas evidencias científicas que avalan la conveniencia, seguridad y efectividad del uso de algunos alimentos dietéticos para deportistas. Por otra parte, no todos los suplementos son útiles, nos basamos en los distintos tipos de evidencias: I-IV. Uno de los suplementos que ha mostrado evidencia científica de su eficacia es el β -Hidroxi- β -Metil-Butirato (HMB). El HMB es un metabolito natural del aminoácido esencial leucina, el cual ha demostrado eficacia aumentando la síntesis proteica muscular y disminuyendo el catabolismo proteico. Es un suplemento seguro cuya dosis óptima es de 1 a 3 g al día.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La sarcopenia senil es una patología importante en nuestro medio y por ello hemos hecho una revisión bibliográfica de la eficacia del uso de HMB como estrategia terapéutica para su prevención y tratamiento.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Evaluar la evidencia científica que existe sobre la eficacia de la suplementación con HMB en el tratamiento y prevención de la sarcopenia senil.

SÍNDROMES GERIÁTRICOS

Para las personas mayores, la calidad de vida está relacionada con su nivel de independencia que se ve muy afectada por los diferentes síndromes geriátricos. El término “síndrome geriátrico” actualmente se utiliza para referirse a un conjunto de cuadros, originados por la conjunción de una serie de enfermedades que alcanzan una enorme prevalencia en el anciano, y que son frecuente origen de incapacidad funcional o social.

Los grandes síndromes geriátricos, también conocidos como los 4 gigantes de la Geriátrica, son:

- Inmovilidad
- Inestabilidad (caídas)
- Incontinencia urinaria
- Deterioro cognitivo

En la última década, se ha visto un creciente interés por otra gran patología: “el síndrome de fragilidad”. Este síndrome se asocia con alteraciones en múltiples sistemas fisiológicos y disminución de la reserva funcional, que reducen la capacidad del organismo para mantener la homeostasis fisiológica después de un evento agudo o estresante ^{2,3}.

Un consenso internacional reciente⁴ define la fragilidad física como un importante «síndrome médico con múltiples causas y contribuyentes que se caracteriza por una disminución de fuerza, resistencia y función fisiológica que incrementa la vulnerabilidad individual para desarrollar mayor dependencia y/o muerte». A pesar de crearse esta nueva definición, se siguen utilizando dos grandes modelos para identificar y definir la fragilidad en una persona:

- Fenotipo de fragilidad: propuesto por Fried et al en el año 2001⁵, incluye 5 criterios: pérdida de peso no intencionada, lentitud (medida mediante la velocidad de la marcha), cansancio, reducción de la actividad física y deterioro de la fuerza de presión. Los sujetos que presentan un o dos de los criterios se consideran prefrágiles, y aquellos que tengan tres o más de ellos se consideran frágiles ^{3,6,7,8}.
- Fragilidad por acumulación de déficits: este modelo considera que la fragilidad es multifactorial y dinámica. Tiene en cuenta síntomas, signos, enfermedades y discapacidades como déficits, que se combinan dando lugar al “índice de fragilidad”. Se incluyen hasta 75 ítems considerados como déficits y la puntuación

del índice de fragilidad se calcula con la proporción de déficits presentes en un individuo ^{8,9}.

Las estimaciones de prevalencia de fragilidad varían considerablemente en función de las definiciones de ésta. Los estudios que utilizan el modelo de acumulación de déficits estiman prevalencias más altas, siendo del 24%, en comparación con la prevalencia estimada por el modelo de fenotipo que fue del 14% ⁸. En un estudio realizado en España¹⁰, la prevalencia de fragilidad en mayores de 65 años en una muestra de 2.488 individuos, usando el modelo de fenotipo, fue del 8,4%, aumentando con la edad y sin diferencias en cuanto al sexo.

Un elemento que encontramos casi sin excepción en la patología del síndrome de fragilidad y que se integra como eje principal de la misma, es la sarcopenia.

SARCOPENIA

1. Concepto

El término “sarcopenia” (del griego “sarx” o carne + “penia” o pérdida) fue propuesto por Irwin Rosener en 1989 para describir el descenso de la masa muscular esquelética relacionada con la edad ¹¹. Desde entonces, la sarcopenia se ha definido como la disminución de la masa muscular esquelética y la fuerza que se produce con el envejecimiento¹²; hasta que en 2010 se constituyó el Grupo de Trabajo sobre Sarcopenia en Personas de Edad Avanzada (EWGSOP) con el objetivo de elaborar un concepto de consenso. Con esto se consiguió construir una definición clínica práctica y unos criterios diagnósticos de consenso de la sarcopenia relacionada con la edad ¹³:

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y la fuerza con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad.

El EWGSOP recomienda utilizar la presencia de una masa muscular baja y una función muscular deficiente (fuerza o rendimiento) para diagnosticar la sarcopenia. Por lo tanto, el diagnóstico requiere la confirmación del criterio 1, así como la del criterio 2 o el criterio 3 (Tabla I).

Tabla I. Criterios para el diagnóstico de sarcopenia (Tomado de Cruz-Jentoft AJ ¹³)

El diagnóstico se basa en la confirmación del criterio 1 + (el criterio 2 o el criterio 3)
1. Masa muscular baja
2. Menor fuerza muscular
3. Menor rendimiento físico

2. Categorías y estadios

La sarcopenia es una enfermedad con muchas causas y resultados variables. Aunque se observa principalmente en personas de edad avanzada, también puede aparecer en adultos más jóvenes. Debido a que en algunas personas puede identificarse una etiología clara y única de sarcopenia pero otros casos no, es útil clasificarla en categorías según la causa (Tabla II). La sarcopenia se considera “primaria” (o relacionada con la edad) cuando no hay ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento, mientras que se considera “secundaria” cuando hay una o varias otras causas evidentes. En muchas personas de edad avanzada, la etiología de la sarcopenia es multifactorial por lo que será imposible identificar cada caso como afectado por una enfermedad primaria o secundaria ¹³.

Tabla II. Categorías de sarcopenia según la causa (Tomado de Cruz-Jentoft AJ ¹³)

SARCOPENIA PRIMARIA	
Relacionada con la edad	Ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento
SARCOPENIA SECUNDARIA	
Relacionada con la actividad	Puede ser consecuencia del reposo en cama, sedentarismo, de condicionamiento y situaciones de ingravidez
Relacionada con enfermedades	Se asocia con un fracaso orgánico avanzado, enfermedades inflamatorias, neoplasias o enfermedades endocrinas
Relacionada con la nutrición	En consecuencia de una ingesta dietética insuficiente en energía y/o proteínas

La estadificación de la sarcopenia, como reflejo de su gravedad, es un concepto que puede ayudar a orientar su tratamiento clínico. El EWGSOP propone una estadificación conceptual en “presarcopenia”, “sarcopenia” y “sarcopenia grave” (Tabla III). El estadio de “presarcopenia” se caracteriza por una masa muscular baja sin efectos sobre la fuerza muscular ni el rendimiento físico. Este estadio sólo puede identificarse mediante técnicas que miden la masa muscular con exactitud y en comparación con poblaciones normalizadas. El estadio de “sarcopenia” se caracteriza por una masa muscular baja, junto con una fuerza muscular baja o un rendimiento físico deficiente. Finalmente, “sarcopenia grave” es el estadio que se identifica cuando se cumplen los tres criterios de la definición (masa muscular baja, menor fuerza muscular y menor rendimiento físico) ¹³.

Tabla III. Estadios conceptuales de la sarcopenia según el EWGSOP (Tomado de Cruz-Jentoft AJ ¹³)

Estadio	Masa muscular	Fuerza muscular	Rendimiento físico
Presarcopenia	↓		
Sarcopenia	↓↓	↓	ó ↓
Sarcopenia grave	↓↓↓	↓	↓

3. Relación de la sarcopenia y otros síndromes

Se debe diferenciar la sarcopenia de otros síndromes que se asocian con una atrofia muscular importante y que pueden incluir la propia sarcopenia como uno de sus criterios diagnósticos. La principal importancia para diferenciarlos es promover la investigación de los procesos fisiopatológicos y orientar un tratamiento dirigido y adecuado para cada uno.

3.1. Caquexia

El término caquexia se deriva de las palabras griegas “cac” o mala y “hexis” o condición. Se reconoce en personas de edad avanzada como una delgadez grave que acompaña a enfermedades como cáncer, EPOC, etc. Se define como “un síndrome metabólico complejo asociado a una enfermedad subyacente y que se caracteriza por pérdida muscular con o sin pérdida de masa grasa” ¹⁴. La caquexia también se suele asociar a inflamación, resistencia a la insulina, anorexia y una mayor degradación de las proteínas musculares ¹⁵. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes caquéticos

también tienen sarcopenia, mientras que a la mayoría de las personas con sarcopenia no se les considera caquéticas.

3.2. Dinapenia

La dinapenia se define como “la pérdida relacionada con la edad de fuerza y potencia muscular”¹⁶. Aunque está relacionada con la sarcopenia, la dinapenia se explica sólo en parte por la reducción de la masa muscular, ya que mantener o ganar masa muscular no impide caídas relacionadas con el envejecimiento de la fuerza muscular¹⁷. La dinapenia en las personas mayores tiene graves consecuencias negativas en lo que respecta a la discapacidad física, la función física y la mortalidad¹⁶.

3.3. Obesidad sarcopénica

La obesidad sarcopénica ocurre cuando hay una pérdida de la masa y fuerza muscular pero conservando o incluso aumentando la masa grasa, con un músculo marmolado (infiltrado con grasa). Esto ocurre en situaciones tales como neoplasias malignas, artritis reumatoide y edad avanzada¹⁸. En estos pacientes puede no haber, aparentemente, disminución de la masa muscular, pero hay pérdida de fuerza y de rendimiento, ya que el músculo infiltrado en grasa es de peor calidad. Durante mucho tiempo se ha pensado que la pérdida de peso relacionada con la edad, junto con la pérdida de masa muscular, era en gran parte responsable de la debilidad muscular en las personas de edad avanzada. Sin embargo, recientes estudios demuestran que los cambios en la composición muscular también son importantes¹⁹.

4. Prevalencia / epidemiología

En la actualidad en nuestro país no tenemos un registro específico nacional de prevalencia/incidencia de sarcopenia (INE hasta 2012), aunque sí que existen trabajos realizados en otros países, como podemos ver en la Tabla IV.

Revisando la bibliografía desde año 1998 hasta nuestros días, la prevalencia de sarcopenia varía según cada estudio y los métodos utilizados. La prevalencia obtenida fue de 5-30% en personas mayores que viven en comunidad, de un 32% (hasta un 67% en los hombres) para los que están en una residencia, y de un 77% en pacientes crónicos de hospitales al igual que sucede en el trabajo realizados por Moral³⁷.

Esta diferencia de prevalencia entre distintos estudios se debe al sesgo importante de individuos que se encuentran en residencias geriátricas. Además, puede que estos estudios no tuvieran en cuenta al individuo que tiene obesidad sarcopénica y no cumplía los criterios de sarcopenia al uso.

Tabla IV. Prevalencia de sarcopenia (modificado y actualizado de Cruz-Jentoft AJ ²⁰)

REFERENCIA	PAIS	Fecha de recogida de datos	Población de origen	n (H/M)	Método	Edad media (SD) [Rango]	Prevalencia sarcopenia (%)		
							TOTAL	Hombres	Mujeres
Baumgartner <i>et al.</i> ²¹	USA	1993-1995	Comunidad	883	Antropometría	61-70 71-80 >80	13 24 50	-	-
Melton <i>et al.</i> ²²	USA	-	Comunidad	199 (100/99)	DEXA	> 70	-	28	52
Landi <i>et al.</i> ²³	Italia	Oct 2003	Comunidad	197 (66/131)	MAMC	82,2 (1,4) [80-85]	21,8	25,7	19,8
Landi <i>et al.</i> ²⁴	Italia	Oct 2003	Comunidad	354 (118/236)	MAMC	85,8 (4,9)	29,1	27,1	30,1
Lee <i>et al.</i> ²⁵	Taiwán	-	Comunidad	386 (223/163)	DEXA	73,7 (5,6)	7,8 ^a 16,6 ^b	10,8 ^a 14,9 ^b	3,7 ^a 19,0 ^b
Legrand <i>et al.</i> ²⁶	Bélgica	Nov 2008 – Sep 2009	Comunidad	288 (103/185)	BIA	84,8 (3,6) [>80]	12,5	14,6	12,4
Murphy <i>et al.</i> ²⁷	USA	-	Comunidad	2.928 (1426/1502)	DEXA	F: 73,5 (2,88) M: 73,8 (2,85) Total: [70-79]	5	-	-
Patel <i>et al.</i> ²⁸	UK	-	Comunidad	Cohorte A: 103 (103/0) Cohorte B: 1.787 (765/1022)	DEXA	(A): 72,5 (2,5) (B): 67,0 (2,6)	(A): 6,8 (B): 7,8	4,6	7,9
Tanimoto <i>et al.</i> ²⁹	Japón	May-Jun 2007, 2008, 2009	Comunidad	1158 (364/794)	BIA	M: 74,4 (6,4) F: 73,9 (6,3) [≥ 65]	-	11,3	10,7
Volpato <i>et al.</i> ³⁰	Italia	2004-2006	Comunidad	538 (250/288)	BIA	77.1 (5,5) [65-97]	10,2	2,6	6,7
Yamada <i>et al.</i> ³¹	Japón	-	Comunidad	1882 (568/1314)	BIA	74,9 (5,5) [65-89]	-	21,8	22,1
Landi <i>et al.</i> ³²	Italia	Ago-Sep 2010	Residencia	122 (31/91)	BIA	84,1 (4,8) [≥70]	32,8	67,7	20,8
Gariballa and Alessa ³³	UK	-	Hospital	432 (227/205)	MAMC	[≥65]	10,2	-	-

Morley <i>et al.</i> ¹²	USA	-	Comunidad	199	DEXA	< 70 ≥ 80	12 30	13,5 29	8,8 16
Janssen <i>et al.</i> ³⁴	USA		Comunidad	4.502 (2.224/2.278)	BIA	[≥60]	-	7	10
Iannuzzi-Sucich <i>et al.</i> ⁸⁵	USA	-	Comunidad	337 (142/195)	DEXA	≥ 65	-	27	23
Masanés <i>et al.</i> ³⁶	España		Comunidad	300 (110/90)	BIA	H: 73,9 (3,2) M: 74,9 (3,2) [70-80]	-	10	30
Moral ^{** 37}	España	-	Hospital	205 (112/93)	BIA	77,75 (11,6)	76,4	75,9	77,1

*Un estudio realizado en 200 ancianos sanos en Barcelona, observo que el 33% de las mujeres de edad avanzada y el 10% de los hombres tenían sarcopenia.

** Trabajo de investigación realizado por el Hospital Vall d'Hebrón. Estudio de la prevalencia de sarcopenia en una unidad hospitalaria de pacientes crónicos. El 76,4% tiene sarcopenia, siendo el 91% de éstos sarcopénicos graves. Este estudio obtuvo una relación estadísticamente significativa entre sarcopenia y edad, peso, medidas antropométricas, presencia de úlceras por decúbito, disfagia, y portadores de prótesis dentales.

^a Por índice de masa muscular esquelética relativa (RAMS), RAMS= Masa muscular esquelética apendicular (suma de masa magra de piernas y brazos)/Altura²

^b Por porcentaje de músculo esquelético.

MAMC: Circunferencia muscular en la parte media del brazo

DEXA: Absorciometría radiológica de doble energía

BIA: Bioimpedancia eléctrica

Según la mayoría de las series publicadas, como *Masanés et al.*³⁶, *Melton et al.*²², *Volpato et al.*³⁰ o *Abellan van Kan*³⁸, la prevalencia de sarcopenia en cuanto al sexo oscila entre dos/tres veces superior en mujeres con respecto a los varones probablemente debido a que estos a lo largo de su vida han realizado más actividad física. Los ocasionales estudios que encontramos que no cumplen estas características se deben al sesgo por sexo en la selección de la muestra.

A fecha de 2014 en Castilla y León tenemos 2.494.790 habitantes, de los cuales el 22,9% son mayores de 65 años (571.306 personas)¹. Con estos datos de prevalencia y con lo anteriormente citado podríamos estimar que de 28.565 a 171.391 personas mayores de 65 años en Castilla y León padecen sarcopenia.

5. Fisiopatología

La sarcopenia tiene una fisiopatología multifactorial (Figura 1), son muchos los factores de riesgo y mecanismos que contribuyen a su desarrollo. Las conductas relacionadas con los estilos de vida como el sedentarismo, el tabaquismo o la mala alimentación, así como los cambios hormonales y de citoquinas relacionados con la edad, son factores de riesgo importantes. Estos actúan sobre mecanismo como el estrés oxidativo, el recambio de las proteínas musculares, la pérdida de alfa-motoneuronas y la apoptosis. La susceptibilidad genética también juega un papel en el desarrollo de la sarcopenia³⁹.

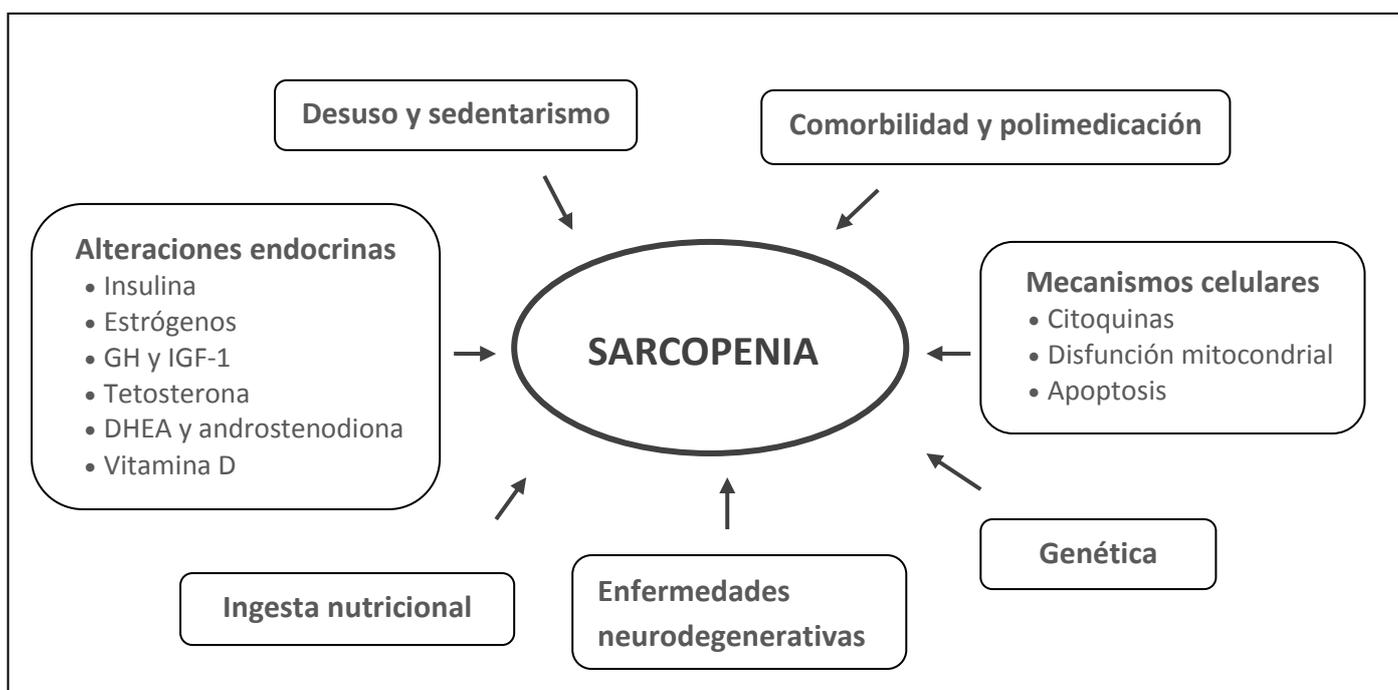


Figura 1. Fisiopatología multifactorial de la sarcopenia

5.1. Desuso y sedentarismo /inactividad física

La causa más importante de la sarcopenia es la inactividad física.

Varios estudios ³⁹⁻⁴⁶ han demostrado que durante un periodo de desuso muscular (reposo en cama) que oscila entre 10 y 42 días, se produce una tasa de pérdida muscular de aproximadamente 0,5 - 0,6 % del total de la masa muscular por día. También hay evidencia de que, al menos en individuos jóvenes, la inactividad muscular induce una disminución de las tasas de síntesis de proteína muscular basal (en ayunas). Por lo tanto, el desuso contribuye a la pérdida de masa y fuerza muscular a cualquier edad, teniendo más gravedad en personas mayores ⁴⁷⁻⁵⁰.

Realizar actividad física puede ayudar a prevenir la sarcopenia, pero depende del tipo de actividad física. El ejercicio aeróbico no estimula tanto la hipertrofia muscular como los ejercicios de resistencia (fuerza), pero estimula la síntesis de proteínas musculares, la activación de las células satélite e incrementa el área de las fibras musculares. Este tipo de ejercicio es importante porque disminuye la grasa corporal, incluyendo la grasa intramuscular (recordemos la obesidad sarcopénica). Sin embargo, la masa muscular, la fuerza y la calidad muscular se mejora con el entrenamiento de resistencia en personas mayores. Ejercicios de resistencia, como el levantamiento de pesas, aumentan la síntesis miofibrilar de proteínas musculares, la masa muscular y la fuerza, incluso en ancianos frágiles ³⁹.

Por lo tanto, la promoción de un estilo de vida activo puede prevenir los efectos funcionales de la sarcopenia, pero el entrenamiento de resistencia es el mejor enfoque para prevenir y tratar la sarcopenia.

El ejercicio provoca la liberación de factores de crecimiento muscular (IGF-Ea y MGF) para activar las células satélite y la síntesis proteica. Esto conduce a la regeneración muscular. Estos procesos son menos activos en el envejecimiento.

5.2. Enfermedades neurodegenerativas

La contribución neurológica a la sarcopenia se produce a través de la pérdida progresiva de axones de alfa-motoneuronas durante el envejecimiento. La afectación es mayor en las extremidades inferiores, ya que para llegar hasta allí los axones tienen que ser más largos. También se ve afectado el acoplamiento neuromuscular (a nivel de placa motora). Por otra parte, se ha observado una desmielinización segmentaria, pero su papel en el desarrollo de la sarcopenia parece ser menor. La formación de nuevas fibras a partir de las células progenitoras miogénicas (células satélite) también disminuirá, dificultando la regeneración del tejido muscular tras cualquier tipo de daño.

Por otra parte, y también en relación con el proceso de envejecimiento, se perderán de manera progresiva en torno a un 20-50% de las fibras musculares del tipo II (rápidas, de metabolismo glucolítico) y no tanto las del tipo I (lentas, de metabolismo oxidativo), de las que se perderán en torno a 1-25% ³⁹.

5.3. Alteraciones endocrinas

Hay pruebas que vinculan los cambios hormonales relacionados con la edad a la pérdida de masa y fuerza muscular, pero existen numerosas controversias sobre los efectos concretos de cada una de las hormonas sobre el músculo esquelético en la edad adulta y la vejez.

Insulina: Estimula selectivamente la síntesis proteica en las fibras musculares, siendo menos efectiva en la célula del anciano debido a alteraciones en los sistemas de señalización del inicio de la traducción de la síntesis proteica ^{51,52}. El aumento del porcentaje de grasa corporal e intramuscular presente en la sarcopenia también se relaciona con un mayor riesgo de resistencia a la insulina, pero la presencia de aminoácidos (especialmente por un consumo elevado) puede estimular el efecto anabólico de la insulina ³⁹.

Estrógenos: Hay datos contradictorios de los efectos de los estrógenos sobre la sarcopenia. Estudios sugieren que los estrógenos previenen la pérdida de la masa muscular. Los niveles de estrógenos disminuyen con la edad (sobre todo después de la menopausia en las mujeres), aumentando los niveles de citoquinas proinflamatorias inequívocamente involucradas en el proceso de sarcopenia, como la TNF α e IL-6 ³⁹.

Hormona del crecimiento (GH) y factor de crecimiento (IGF-1): La GH y el IGF-1 disminuyen con la edad y son potenciales contribuyentes de la sarcopenia. El tratamiento con GH disminuye la masa grasa, aumenta la masa magra y mejora el perfil de lípidos en sangre. Por su parte, se ha demostrado que el IGF-1 activa la proliferación y diferenciación de las células satélite, y aumenta la síntesis de proteínas en las fibras existentes. No hay evidencia de que el tratamiento con GH y IGF-1 aumente la fuerza muscular ³⁹.

Testosterona: Los niveles de testosterona disminuyen gradualmente en los hombres de edad avanzada, a razón del 1% por año. Estudios epidemiológicos sugieren una relación entre los niveles bajos de testosterona en personas de edad avanzada y la pérdida de masa muscular, fuerza y función. Además, las cifras de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) se incrementan con la edad, por lo

que la testosterona biodisponible es menor. El tratamiento con testosterona en hombres hipogonadales y ancianos con niveles bajos, aumentan la masa muscular, la fuerza muscular y la síntesis de proteínas. No obstante, hay dudas sobre la seguridad de este tratamiento ³⁹.

Dehidroepiandrosterona (DHEA) y Androstenodiona: Los niveles de DHEA y de androstenodiona, precursores de diversos esteroides sexuales, disminuyen drásticamente con la edad. Por esto, existen líneas de investigación encaminadas a evaluar si la suplementación con ambos podría ser efectiva para revertir los cambios fisiopatológicos asociados a la edad. Hasta el momento no hay una fuerte evidencia con respecto a ello ^{53,54}.

Vitamina D: Los niveles de 25 (OH) vitamina D van disminuyendo con la edad pudiendo asociar un aumento de los niveles de parathormona (PTH). Ambas han evidenciado su relación con la sarcopenia, por tanto se recomienda medir sus niveles en el anciano sarcopénico y suplementar si fueran deficitarios ³⁷.

5.4. Mecanismos celulares

Citoquinas

El envejecimiento se asocia con un aumento crónico y gradual de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, fundamentalmente de IL-1 e IL-6. Diversos estudios demuestran que estas citoquinas provocan un desequilibrio en la síntesis de tejido muscular a favor de un aumento de la proteólisis. Por lo tanto, una elevación crónica de citoquinas inflamatorias podría predisponer a un estado sarcopénico.

Altos niveles de citoquinas también pueden influir en la pérdida de masa muscular a través del aumento de la activación de la vía ubiquitina-proteasa y de la menor producción de IGF-1. El sistema vía ubiquitina-proteasoma (UPS) degrada proteínas, incluyendo las proteínas miofibrilares, pero su importancia en la sarcopenia queda por establecerse. Estudios experimentales sugieren que la UPS se activa a través de una regulación de los genes de ligasas (Atroquina-1 y MuRF-1) que están altamente correlacionados con la proteólisis muscular. Estos genes pueden ser controlados por el TNF- α y la IGF-1/Akt siendo el papel de las citoquinas en la vía inflamatoria muy complejo ³⁹.

Disfunción mitocondrial

A pesar de que el ADN de las mitocondrias envejecidas está dañado, pudiendo causar una reducción de la tasa metabólica de la síntesis de proteínas musculares y de ADN, dando lugar a la muerte de las fibras musculares y la pérdida de masa

muscular; es probablemente la escasa actividad física la razón principal de la disfunción mitocondrial en los ancianos ³⁹.

Apoptosis

Las mutaciones acumuladas en el ADN mitocondrial del tejido muscular se asocian con un aumento en la apoptosis de los miocitos. La evidencia sugiere que la apoptosis es el mecanismo básico sobre el que subyace a la sarcopenia. Estudios recientes también sugieren que las fibras de tipo II (las más afectadas por la sarcopenia), son más susceptibles a la muerte a través de la vía apoptótica ⁵⁵.

5.5. Genética

Los factores genéticos son los principales contribuyentes de la variabilidad en la fuerza muscular y probablemente contribuyen a la susceptibilidad a agentes sarcopénicos. Se estima que entre el 36% y el 65% de la fuerza de una persona se puede explicar por la herencia. Las exposiciones ambientales en el inicio de la vida (como el bajo peso al nacer) aumentan el riesgo de sarcopenia en la vejez en individuos con cierta predisposición genética ³⁹.

5.6. Ingesta nutricional

La ingesta adecuada de nutrientes es esencial para mantener la masa muscular. Por lo tanto, la disminución de alimentos con el envejecimiento juega un papel importante en el desarrollo de la sarcopenia junto con el hecho de que las personas ancianas tienen una tasa de catabolismo mayor. Para el mantenimiento de la masa muscular se requiere una adecuada ingesta de proteínas. En la actualidad, se recomienda una ingesta diaria de 1,2 - 1,5 g/kg/día de proteínas en las personas mayores para prevenir la sarcopenia ⁵⁶.

Hay evidencia de que la ingesta de aminoácidos esenciales estimula el anabolismo proteico muscular en personas mayores. Este efecto estimulante se debe a la acción directa de la leucina al inicio de la síntesis proteica, por lo que aumentar la proporción de leucina puede mejorar la respuesta anabólica muscular ⁵⁶. Estudios aseguran que la leucina disminuye la tasa de degradación proteica mediante los efectos directos de su conversión al metabolito denominado β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) ^{57, 58}.

5.7. Comorbilidad y polimedicación

El envejecimiento no es necesariamente sinónimo de enfermedad, pero a medida que aumenta la edad se incrementa la prevalencia de enfermedades y, en las personas

mayores, es más frecuente la coexistencia de varias enfermedades crónicas (tales como enfermedades cardiovasculares, renales, osteomusculares, demencias, diabetes, etc...) que requieren tratamientos múltiples. Esta comorbilidad y polimedicación predispone aún más el desarrollo de sarcopenia en las personas mayores.

6. Técnicas diagnósticas de sarcopenia (según Consenso de *Cruz-Jentoft et al*¹³.)

6.1. Masa muscular:

- *Técnicas de imagen corporal:* se utilizan tres técnicas de imagen para calcular la masa muscular o la masa magra: tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) y absorciometría radiológica de doble energía (DEXA). TC y RM son las pruebas de referencia para calcular la masa muscular en contextos de investigación. La DEXA es el método de elección con fines de investigación y uso clínico.

- *Análisis de bioimpedancia (BIA):* calcula el volumen de masa corporal magra y grasa. Esta prueba es barata, sencilla de usar, fácilmente reproducible y adecuada en pacientes ambulatorios y encamados. La BIA puede considerarse una alternativa portátil a la DEXA.

- *Cantidad total o parcial de potasio por tejido blando sin grasa:* Dado que el músculo esquelético contiene más del 50% de la reserva de potasio corporal total (PCT), el PCT es el método clásico de estimación del músculo esquelético, aunque este método, dado que utiliza un radioisótopo del K, se destina fundamentalmente a la investigación⁵⁹.

- *Medidas antropométricas:* Se han utilizado cálculos basados en la circunferencia del brazo y los pliegues cutáneos para evaluar la masa muscular en entornos ambulatorios. La circunferencia de la pantorrilla se correlaciona positivamente con la masa muscular; una circunferencia de la pantorrilla < 31 cm se ha asociado a discapacidad. Las medidas antropométricas, realizadas por personal entrenado son fiables y con poco margen de error, pero requieren tiempo y personal adiestrado. En caso de no ser así son vulnerables al error y podrían no ser recomendables en un screening de población general afectada de sarcopenia.

6.2. Fuerza muscular

- *Fuerza de prensión:* La fuerza de prensión manual isométrica es una medida sencilla que guarda una estrecha relación con la fuerza muscular de las extremidades inferiores, el momento de extensión de la rodilla y el área muscular transversal en la pantorrilla.

- *Flexoextensión de la rodilla:* Suele medirse como la fuerza aplicada en el tobillo, con el sujeto sentado en una silla de respaldo recto ajustable, la pierna sin apoyar y la rodilla flexionada 90°. Los dinamómetros isocinéticos comerciales modernos permiten realizar mediciones isométricas e isocinéticas de la fuerza como el momento concéntrico a distintas velocidades angulares. Las técnicas de flexión de la rodilla son apropiadas para estudios de investigación, pero su uso en la práctica clínica se ve limitado por la necesidad de un equipo especial y de formación.

- *Flujo espiratorio máximo:* En las personas sin trastornos pulmonares, el flujo espiratorio máximo (PEF) depende de la fuerza de los músculos respiratorios. El PEF obtenido a través de un Flowmeter es una técnica barata, sencilla y muy accesible que tiene valor. Sin embargo, la investigación sobre el uso del PEF como medida de la sarcopenia es limitada, por lo que, en este momento, no puede recomendarse como medición aislada de la fuerza muscular.

6.3. Rendimiento físico

- *Serie corta de rendimiento físico:* La escala SPPB evalúa el equilibrio, la marcha, la fuerza y la resistencia mediante un examen de la capacidad de una persona de mantenerse de pie con los pies juntos al lado de otro, en semitándem y en tándem, el tiempo que se tarda en recorrer caminando 2,4 m y el tiempo que se tarda en levantarse de una silla y volver a sentarse cinco veces. Es una combinación de algunas pruebas independientes que también se han utilizado individualmente en la investigación de la sarcopenia. La escala SPPB puede emplearse como medida de referencia del rendimiento físico en investigación y en la práctica clínica.

- *Velocidad de la marcha:* La velocidad de la marcha forma parte de la escala SPPB, aunque también puede utilizarse como parámetro aislado en la práctica clínica y la investigación.

- *Prueba de levantarse y andar:* La prueba cronometrada de levantarse y andar (TGUG) mide el tiempo necesario para completar una serie de tareas importantes desde el punto de vista funcional. La TGUG exige que el sujeto se levante de una silla,

camine una distancia corta, se dé la vuelta, regrese y se siente de nuevo. Se observa la función de equilibrio y se puntúa en una escala de cinco puntos.

- *Test de capacidad de subir escaleras*: El test de capacidad de subir escaleras (SCPT) se ha propuesto como medida clínicamente pertinente del deterioro de la potencia de las piernas. Los resultados de la SCPT son coherentes con los de técnicas más complejas para determinar la potencia de las piernas y el rendimiento. La SCPT se ha propuesto para el ámbito de investigación.

Los límites dependen de la técnica de medición elegida y la disponibilidad de estudios de referencia. El EWGSOP recomienda utilizar poblaciones normativas (adultos jóvenes sanos) en lugar de otras poblaciones predictivas (ancianos, menores, portadores de alguna patología, etc...), con los límites en dos desviaciones estándar por debajo del valor de referencia medio.

A día hoy, el entrenamiento de la fuerza/resistencia ha demostrado ser el único tratamiento que es capaz de modular todos los aspectos de los músculos en la sarcopenia. En la actualidad, no existen enfoques farmacológicos que proporcionen pruebas definitivas en la capacidad de prevenir el declive de la función física y la sarcopenia. Los ensayos clínicos farmacológicos actuales y en un futuro próximo, podrían cambiar radicalmente el conocimiento y el enfoque terapéutico de la discapacidad motora de los individuos mayores, sin embargo, estos cambios requieren la unificación de esfuerzos para desarrollar un dispositivo claro y aplicable para esta población. En el Consenso se inician los protocolos de aproximación al manejo de esta patología.

Uno de estas opciones terapéuticas es la suplementación con HMB.

β -HIDROXI- β -METIL-BUTIRATO

1. Definición:

El HMB es la abreviatura del ácido β -Hidroxi- β -Metil-Butírico, cuya forma estable y comercial es la sal cálcica, es decir, el β -Hidroxi- β -Metil-Butirato de Calcio. El HMB es un metabolito natural del aminoácido, esencial y ramificado, leucina, que se produce a partir α -cetoisocaproico (CIC). Esto quiere decir que se encuentra a medio camino entre el aminoácido original, la Leucina, y el producto final de su metabolización, HMG-CoA (HidroxiMetil-Glutaril-CoA) que puede degradarse finalmente a Acetoacetato o a Acetil-CoA.

2. Metabolismo (modificado de Manjarrez-Montes-de-Oca R⁶⁰)

En el citosol y la mitocondria de las células musculares, la leucina es transaminada a CIC (Fig. 2a). Sin embargo, la mayor parte del metabolismo del CIC se realiza en el hígado; aproximadamente el 90% del CIC es oxidado, de forma irreversible a isovaleril coenzima A (IV-CoA) en la mitocondria de las células hepáticas, por medio del complejo de la deshidrogenasa de α -cetoácidos de cadena ramificada (Fig. 2b). Posteriormente, el IV-CoA se deshidrogena enzimáticamente a β -metil-crotonil-CoA (MC-CoA) (Fig. 2c), el cual, en presencia de biotina, es carboxilado enzimáticamente y se transforma en β -metil-gluconil-CoA (MGCoA) (Fig. 2d). El MG-CoA se hidrata enzimáticamente para formar β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (Fig. 2e). Finalmente, se produce una degradación del HMG-CoA a acetoacetato y acetil-CoA (Fig. 2f). Aproximadamente el 10% restante del CIC es oxidado a HMB, en presencia de oxígeno molecular y hierro, por medio de la enzima CIC dioxigenasa, en el citosol de las células hepáticas (Fig. 2g). En este punto, el HMB puede tener dos posibles destinos: a) su excreción a través de la orina o, b) su conversión a β -hidroxi- β -metilglutaril-CoA (HMG-CoA).

Por último, y como ya fue mencionado, el paso del MC-CoA a MGCoA está limitado a la presencia de biotina, por lo que cuando existe deficiencia de esta vitamina se produce un aumento en paralelo de los niveles de HMB y de la concentración de ácido metilcrotónico, resultante de la baja actividad de la enzima MC-CoAcarboxilasa. Por ello, se ha sugerido que el ácido metilcrotónico pudiera ser hidratado por medio de la enol-CoA hidrasa y formar así HMB (Fig. 2m), ya que esta enzima se encuentra incluida dentro del metabolismo de la isoleucina. Sin embargo, también se ha propuesto que el aumento en HMB asociado al del ácido metilcrotónico puede deberse, simplemente, a la inhibición resultante de la modulación de varias enzimas durante la vía metabólica de retorno al CIC.

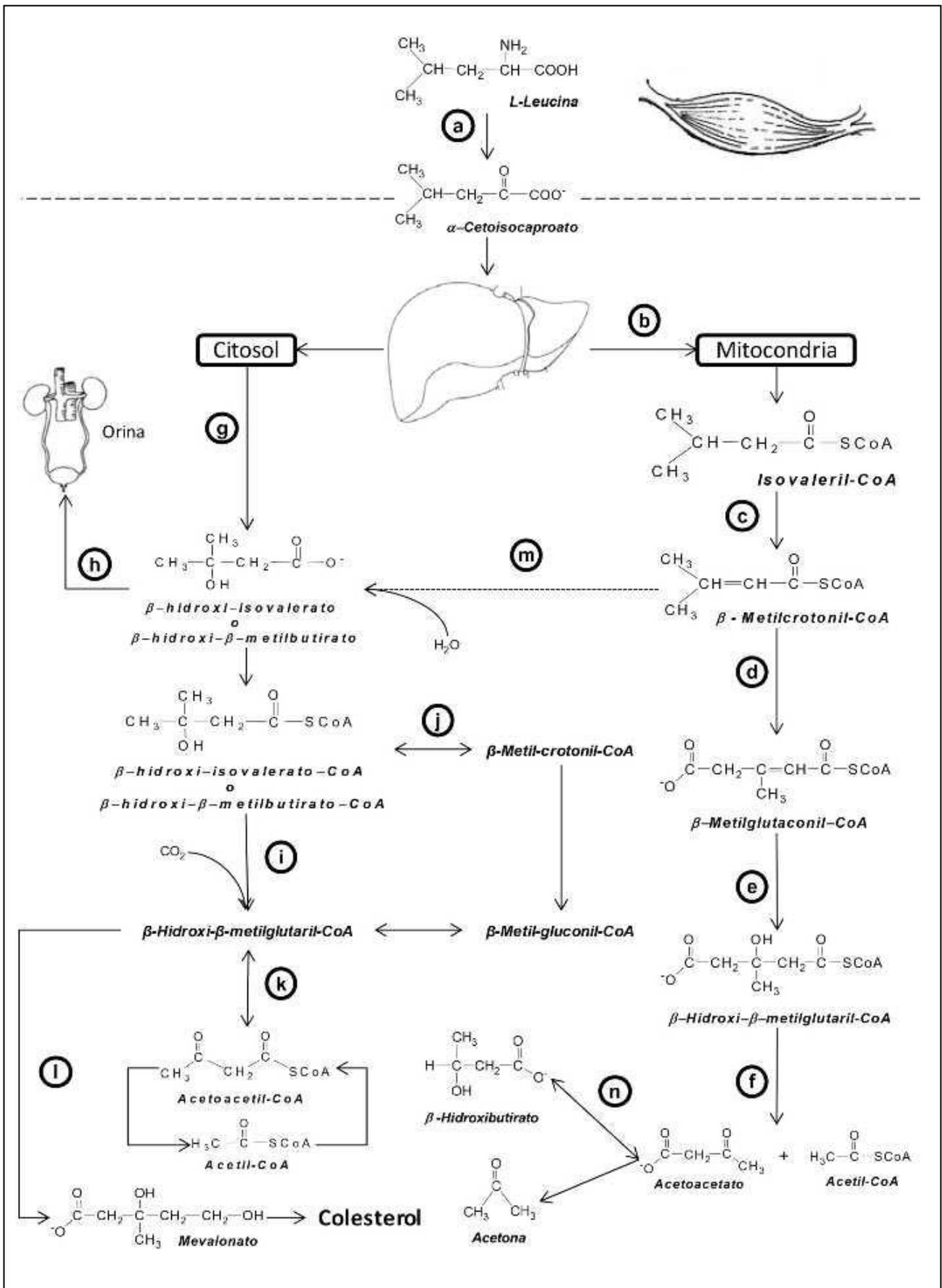


Figura 2. Ruta metabólica del HMB (tomado de modificado de Manjarrez-Montes-de-Oca R⁶⁰)

3. Absorción y excreción del HMB

*Vukovich et al*⁶¹ investigaron los patrones de digestión de HMB mediante dos estudios. En el primero se consumía 1 g de HMB y, en el segundo, 3 g de HMB ó 3 g de HMB con 75 g de glucosa. En el primer estudio, el HMB en plasma alcanzó un máximo de 120 nmol/ml 2 horas después de la ingestión y, aproximadamente, el 14 % (0,14 g) del HMB se acumuló en la orina. En el segundo estudio, el HMB en plasma alcanzó un máximo de 487 nmol/ml 1 hora después de la ingestión de 3 g de HMB y fue significativamente menor cuando al HMB se le añadió la glucosa, 352 nmol/ml 2 horas después de la ingestión, con una acumulación en orina de aproximadamente el 29% (0,87 g) de HMB en los dos casos. *Estos resultados sugieren que el alto consumo de glucosa retarda la absorción del HMB, muy probablemente debido a su efecto sobre la velocidad del vaciamiento gástrico.* En las tres dosis la concentración de HMB en plasma regresaba al valor basal después de 9 horas.

Se presupone que la eficacia biológica del HMB al igual que la de la creatina se intensifica mediante un trabajo de fuerza-resistencia^{62,63}, esto hace que esté indicada la administración previa a la realización de un programa de fuerza si éste va a formar parte del tratamiento

En resumen, los picos máximos de HMB en plasma más rápidos se consiguen con la ingesta de 3 g, con una retención de 71 a 86 %. Su vida media es de aproximadamente 2,5 horas y alcanza niveles de referencia 9 horas después del consumo.

4. Forma química y toxicidad del HMB como suplemento nutricional

La forma química comercial del HMB es en sal. Puede ser sal de sodio (Na-HMB) o sal de calcio (Ca-HMB), ambas hidrosolubles, tanto en el estómago como en el intestino. Se utiliza más el Ca-HMB porque precipita menos que el Na-HMB y, por tanto, puede mantenerse más tiempo seco, sin formar grumos y con una consistencia de polvo finamente dividido, aumentando la estabilidad del producto, así como su digestibilidad y tolerancia⁶⁰.

Por otra parte, la seguridad del consumo del HMB ha sido comprobada en animales en varios estudios^{64,65} en el que se evaluó la toxicidad de Ca-HMB siguiendo los protocolos estandarizados para evaluar la toxicidad de productos nutricionales. En estos ensayos no se observaron efectos adversos con la ingesta de HMB en un amplio rango de volumen suplementado, lo que sugiere que la suplementación con HMB no implica ningún riesgo para la salud. En estudios realizados en humanos⁶⁶⁻⁷⁰, tampoco

se observan efectos adversos con posterioridad a la ingesta de HMB en los marcadores asociados a la función renal y hepática, ni en los índices hematológicos. Por lo que, a dosis de entre 3 y 6 g/día, durante hasta 8 semanas, el HMB no muestra peligrosidad para su consumo como suplemento nutricional.

5. Dosis óptima de la suplementación con HMB

La mayoría de los estudios publicados concluyen que la dosis más segura y eficaz para suplementar y obtener el máximo beneficio sea cual sea el grupo poblacional (jóvenes, adultos, hombres, mujeres, entrenados y no entrenados) es de 3 gramos de HMB al día ^{66,69,72-74}.

6. Mecanismos de acción

6.1. Hipótesis síntesis de colesterol:

Una célula muscular dañada puede carecer de la capacidad para producir cantidades adecuadas de colesterol, necesarias para varias funciones celulares como el mantenimiento de la integridad del sarcolema. Esto es particularmente importante en el tejido muscular, lo que depende en gran medida de la síntesis de nuevo colesterol⁶⁹.

Se piensa que el HMB podría ser un precursor del colesterol debido a que en el citosol, el HMB es convertido a HMG-CoA y éste, a su vez puede convertirse en ácido mevalónico que forma el colesterol. Por lo tanto, el aumento de las concentraciones de HMB intramuscular pueden proporcionar sustrato fácilmente disponible para la síntesis de colesterol necesario para formar y estabilizar el sarcolema ^{65,66,71}.

6.2. Estimulación de la síntesis de proteínas (anabolismo proteico):

Uno de los posibles mecanismos de actuación del HMB es el efecto anabolizante, esto es, la estimulación de la síntesis proteica a través de diferentes mecanismos:

- 1. A través de la estimulación del IGF-1:** La unión del IGF-1 con su receptor (mTORC1) inicia una cascada de eventos que llevan a un incremento en el tamaño de la célula muscular. El ejercicio intenso de resistencia incrementa la producción del factor de crecimiento esquelético como resultado de una sobrecarga mecánica, pero existen otros elementos que son capaces también, aunque en menor medida, de estimular el IGF-1, como es el HMB. Al comienzo de esta cascada, la señalización se inicia a través de la proteína quinasa B (Akt) y una de las moléculas activadas en el mTOR. El complejo mTOR parece representar una vía común donde convergen varias señales que regulan el recambio de proteínas del músculo ⁷¹.

La proteína mTOR es una molécula grande con muchos dominios regulatorios y existe en dos complejos proteínicos: mTORC1 y mTORC2. El complejo-1 del mTOR (mTORC1) está directamente involucrado en el control de la síntesis de proteínas y la hipertrofia.

2. Así mismo, el HMB es capaz de inducir una **diferenciación específica de marcadores**, incrementando los niveles de mRNA de IGF1, acelerando la fusión celular y disminuyendo la apoptosis.
3. Existe también una importante correlación entre HMB y el mTOR dado que la suplementación con HMB no sólo atenúa la degradación de proteína, sino que además incrementa su síntesis. Aunque el mecanismo de acción de la estimulación de la síntesis de proteína por parte del HMB es desconocido, podría ser similar al del aminoácido ramificado leucina, el cual, se ha relacionado con la cascada de reacciones de la vía mTOR para la síntesis de proteínas ⁷⁵.

Lo anteriormente citado muestra que la suplementación con HMB tiene un efecto directo sobre la vía anabólica del mTOR. Sin embargo, no es el único mecanismo que explica los efectos del HMB y posiblemente estos efectos no estén mediados principalmente por rutas anabólicas sino por una disminución en la proteólisis del músculo esquelético.

6.3. Disminución proteólisis muscular (anticatabolismo proteico):

Existen dos caminos para la destrucción selectiva de proteínas celulares: la vía vesicular mediada por los lisosomas y la vía citosólica mediada por el sistema ubiquitinaproteasoma (UPS); sin embargo, se ha descubierto que éste último tiene otras funciones además de la degradación y que el fenómeno en su conjunto es más complejo ⁷⁶⁻⁷⁸.

Entre esas otras funciones, el UPS participa en la regulación de vías de señalización intercelular, las cuales están involucradas en funciones tan diversas como el control de la apoptosis, la autofagia, el ciclo celular, la regulación transcripcional y la reparación del ADN ⁷⁶⁻⁷⁸.

Sin embargo, la proteólisis del músculo esquelético a través del UPS se incrementa en estados catabólicos como el ayuno, inmovilización, envejecimiento, enfermedad y ejercicio; los cuales se dan en la población mayor. Por lo tanto, el efecto anticatabólico es el más importante y el que más frecuentemente encontramos en la población senil.

7. HMB y creatina

Tanto el HMB como la creatina tienen efectos comunes en la masa magra y en la fuerza muscular, ambos los aumentan, sin embargo sus mecanismos de acción son diferentes. El mecanismo por el cual lo hace el HMB es mediante la disminución de la degradación proteica, lo que aumenta la síntesis (el mecanismo más relevante en la sarcopenia senil). Por otro lado, el mecanismo de acción de la creatina es a través del aumento de la presión osmótica en el músculo, lo que aumenta el contenido de agua del músculo⁷⁹. La unión de ambos mecanismos de actuación, optimiza los resultados. Por ello, en los estudios publicados⁷⁹⁻⁸¹ en donde se evalúan los resultados de ambos tratamientos encontramos que los niveles de nitrógeno (expresados en forma de urea), tanto en orina como plasmáticos, no se vieron afectados por la suplementación con creatina, pero ambos disminuyeron con la suplementación con HMB, lo que sugiere un efecto ahorrador de nitrógeno.

8. HMB y leucina

La leucina es un secretagogo de insulina con efectos en la iniciación de la traducción y síntesis de proteínas musculares. También, es un potente activador del mTOR en el músculo esquelético. Una mayor disponibilidad de insulina aumenta la síntesis de proteínas musculares por la mejora de la fosforilación de Akt/PKB, mientras que el aumento de la disponibilidad de leucina promueve la fosforilación y activación de los efectores de mTOR, 4E-BP1 y S6K1. Estos efectos de la leucina están mediados por su conversión a HMB en el hígado. Debido a que sólo el 5% de la leucina consumida se convierte en HMB, es más eficaz la utilización de suplementos de HMB que de leucina como tal^{58, 82, 83}.

9. Eficacia del HMB en el tratamiento de la sarcopenia senil

Los efectos de la suplementación con HMB en poblaciones de edad avanzada han sido examinados en varios estudios:

- *Flakoll et al.*⁸⁴ investigaron los efectos de la suplementación diaria durante 12 semanas con HMB, arginina y lisina en comparación con placebo en 50 mujeres de edad avanzada, observando una alteración positiva en las mediciones de funcionalidad, fuerza, masa magra y síntesis proteica en el grupo suplementado con HMB en comparación con el placebo.
- *Baier et al.*⁸⁵ investigaron los efectos de un año de suplementación con HMB, arginina, lisina y placebo en 77 sujetos mayores de 65 años. Observaron un

aumento significativo en la cantidad de masa magra en los sujetos tratados con HMB en comparación con el placebo.

- *Wilson et al.*⁸⁶ investigado los efectos de 16 semanas de suplementación con HMB en ratas de diferentes edades y encontró que la masa grasa corporal se incrementa en casi un 50% de jóvenes a mediana edad, y que la suplementación con HMB impidió este aumento en la grasa corporal con el envejecimiento. Por otra parte, estos investigadores también encontraron que la suplementación con HMB fue capaz de prevenir la pérdida de músculo esquelético en ratas viejas en comparación con las ratas jóvenes.
- La eficacia de los suplementos de HMB en conjunto con un programa de entrenamiento de fuerza también se ha investigado en el envejecimiento de la población. *Vukovich et al.*⁸⁷ compararon los efectos de ocho semanas de la administración de suplementos ya sea HMB o placebo sobre la composición corporal y la fuerza en hombres y mujeres de 70 años edad junto con un programa de entrenamiento de fuerza. Observaron un aumento de la masa magra y la fuerza en el grupo suplementado con HMB en comparación con el grupo suplementado con placebo.

Estos estudios sugieren que el HMB que puede disminuir la grasa corporal y aumentar la masa muscular y la fuerza en las poblaciones que están envejeciendo.

HMB en personas entrenadas y no entrenadas

Se ha demostrado que la suplementación con HMB en sujetos no entrenados aumenta la masa magra y la fuerza de los mismos en tan sólo tres semanas junto con un programa de entrenamiento de fuerza^{79, 88}.

Sin embargo, la suplementación con HMB en individuos entrenados no muestra eficacia en tan pocas semanas. La tasa de adaptación se retrasa notablemente en individuos entrenados, por lo que es probable que los efectos del HMB en esta población sean más optimizados a través de protocolos de mayor duración (> seis semanas). Por ejemplo, en estudios de seis semanas o menos en sujetos entrenados se han encontrado poca o ninguna diferencias significativas entre la suplementación con HMB y placebo⁸⁹⁻⁹². Sin embargo, aquellos que duran más de seis semanas generalmente provocan efectos positivos en la masa magra y en la fuerza⁹³⁻⁹⁵. No obstante, los efectos de la suplementación con HMB en atletas son menos claros. La mayoría de los estudios realizados en sujetos entrenados muestran aumentos no significativos de la masa muscular, posiblemente debido a una mayor variabilidad en la

respuesta de la suplementación con HMB entre los atletas ^{89, 92, 96}. Por lo tanto, hay evidencia de que el HMB puede mejorar las adaptaciones al entrenamiento en personas que lo inician. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para determinar si el HMB puede mejorar las adaptaciones al entrenamiento en atletas entrenados.

Teniendo en cuenta que el factor más importante de la sarcopenia senil es el aumento del catabolismo muscular, que el HMB en los individuos no entrenados junto con un entrenamiento de fuerza es donde se obtiene la máxima eficacia y, además, que el HMB disminuye el catabolismo muscular, hace suponer que la unión de un programa de entrenamiento de fuerza más la suplementación con HMB debe de tener efectos beneficiosos para frenar la sarcopenia senil.

CONCLUSIONES

1. La sarcopenia senil es un problema sanitario que afecta a un elevado porcentaje de nuestra población.
2. La sarcopenia senil, a su vez, es fuente de numerosas incapacidades y comorbilidades que llevan asociados un gasto de recursos humanos y económicos importantes.
3. La sarcopenia senil tiene un etiología multifactorial, en donde el factor más importante es el incremento del catabolismo muscular a través de diferentes mecanismos.
4. El entrenamiento de fuerza (potencia) ha demostrado ser la estrategia terapéutica más importante para el desarrollo de la masa muscular y de la fuerza en todos los grupos poblacionales.
5. El HMB es un metabolito natural del aminoácido, esencial y ramificado, leucina, cuyo principal mecanismo de actuación consiste en disminuir la tasa catabólica muscular.
6. La unión del entrenamiento de fuerza más la suplementación con HMB puede frenar el proceso de catabolismo muscular especialmente en los individuos menos entrenados.
7. La suplementación con HMB ha demostrado ser segura y eficaz en poblaciones envejecidas con comorbilidades y tratamientos polimedicamentosos asociados.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a mi tutora, la Dra Raquel Blasco Redondo, por su dedicación e implicación en este trabajo, así como su enseñanza y confianza en mí.

También, tengo que agradecer a mi familia por todo el esfuerzo y apoyo dedicado en mi educación y en hacer de mí una persona mejor.

BIBLIOGRAFÍA

1. www.ine.es
2. Crome P, Lally F. Frailty: joining the giants. *Can Med Assoc J.* 2011; 183(8):889-90.
3. Bonnefoy M¹, Berrut G, Lesourd B, Ferry M, Gilbert T, Guérin O, et al. Frailty and nutrition: searching for evidence. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(3):250-7.
4. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: A call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013; 14:392–7
5. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:146-56.
6. Abizanda P Gómez J, Martín I, Baztán JJ. Detección y prevención de la fragilidad: Una nueva perspectiva de prevención de la dependencia en las personas mayores. *Med Clin (Barc)* 2010; 135(15):713–719
7. Lacas A, Rockwood K. Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. *BMC Med.* 2012; 10:4
8. Shamliyan T1, Talley KM, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev.* 2013; 12(2):719-36.
9. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relations to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Met Sci.* 2007; 62: 722-7.
10. Garcia-Garcia FJ, Gutierrez Avila G, Alfaro-Acha A, Amor Andres MS, de Los Angeles De La Torre Lanza M, Escribano Aparicio MV, et al., Toledo Study Group. The prevalence of frailty syndrome in an older population from Spain. The Toledo Study for Healthy Aging. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15:852–65.
11. Rosenberg I. Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status on the older persons. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:1231-3.
12. Morley JE, Baumgartner RN, Roubenoff R, Mayer J, Nair KS. Sarcopenia. *J Lab Clin Med.* 2001; 137:231–43.

- 13.** Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010; 39:412–23.
- 14.** Evans WJ, Morley JE, Argiles J, Bales C, Baracos V, Guttridge D, et al. Cachexia: A new definition. *Clin Nutr*. 2008;27:793-9.
- 15.** Morley JE, Anker SD, Evans WJ. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *J Nutr Health Aging*. 2009; 13:47-55.
- 16.** Clark BC, Manini TM. What is dynapenia? *Nutrition*. 2012; 28(5):495-503.
- 17.** Manini TM1, Clark BC. Dynapenia and aging: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67(1):28-40.
- 18.** Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, Reiman T, Sawyer MB, Martin L et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008; 9(7):629-35.
- 19.** Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11(6):693-700.
- 20.** Cruz-Jentoft AJ, Landi F, Schneider SM, Zúñiga C, Arai H, Boirie Y, 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):748-59.
- 21.** Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, et al. Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol*. 1998; 147(8):755-63.
- 22.** Melton LJ, Khosla S, Crowson CS, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of sarcopenia. *J Am Geriatr Soc*. 2000; 48(6):625-30.
- 23.** Landi F, Cruz-Jentoft AJ, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, et al. Sarcopenia and mortality risk in frail older persons aged 80 years and older: results from the iSIRENTE study. *Age Ageing*. 2013; 42:203–9.
- 24.** Landi F, Liperoti R, Russo A, Giovannini S, Tosato M, Barillaro C, et al. Association of anorexia with sarcopenia in a community-dwelling elderly population: results from the iSIRENTE study. *Eur J Nutr* 2013; 52: 1261–8.
- 25.** Lee WJ, Liu LK, Peng LN, Lin MH, Chen LK. Comparisons of sarcopenia defined by IWGS and EWGSOP criteria among older people: results from the I-Lan longitudinal aging study. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14:528.e1–7.
- 26.** Legrand D, Vaes B, Mathei C, Swine C, Degryse JM. The prevalence of sarcopenia in very old individuals according to the European consensus definition: insights from the BELFRAIL study. *Age Ageing*. 2013; 42:727–34.

- 27.** Murphy RA, Ip EH, Zhang Q, Boudreau RM, Cawthon PM, Newman AB, et al. Transition to sarcopenia and determinants of transitions in older adults: a population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69:751–8.
- 28.** Patel HP, Syddall HE, Jameson K, Robinson S, Denison H, Roberts HC, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling older people in the UK using the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) definition: findings from the Hertfordshire Cohort Study (HCS). *Age Ageing.* 2013; 42(3):378-84.
- 29.** Tanimoto Y, Watanabe M, Sun W, Sugiura Y, Tsuda Y, Kimura M, et al. Association between sarcopenia and higher-level functional capacity in daily living in community-dwelling elderly subjects in Japan. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55(2):9-13.
- 30.** Volpato S, Bianchi L, Cherubini A, Landi F, Maggio M, Savino E, 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):438-46.
- 31.** Yamada M, Nishiguchi S, Fukutani N, Tanigawa T, Yukutake T, Kayama H, et al. Prevalence of sarcopenia in community-dwelling Japanese older adults. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(12):911-5.
- 32.** Landi F, Liperoti R, Fusco D, Mastropaolo S, Quattrocioni D, Proia A, et al. Prevalence and risk factors of sarcopenia among nursing home older residents. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(1):48-55.
- 33.** Gariballa S, Alessa A. Sarcopenia: prevalence and prognostic significance in hospitalized patients. *Clin Nutr.* 2013; 32:772–6.
- 34.** Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc.* 2002; 50(5):889-96.
- 35.** Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM. Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002; 57(12):772-7.
- 36.** Masanes F, Culla A, Navarro-Gonzalez M, Navarro-Lopez M, Sacanella E, Torres B et al. Prevalence of sarcopenia in healthy community-dwelling elderly in an urban area of Barcelona (Spain). *J Nutr Health Aging.* 2012; 16(2):184-7.
- 37.** Moral Moral P. Estudio sobre prevalencia de la sarcopenia en una unidad hospitalaria de pacientes crónicos. Trabajo de investigación. Departament de Medicina Hospital Vall d'Hebrón. En prensa
- 38.** Abellan van Kan G. Epidemiology and consequences of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(8):708-12.
- 39.** Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, Morley JE, Cesari M, Onder G, et al. Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging.* 2008;12(7):433-50.

- 40.**Brooks N, Cloutier GJ, Cadena SM, Layne JE, Nelsen CA, Freed AM, et al. Resistance training and timed essential amino acids protect against the loss of muscle mass and strength during 28 days of bed rest and energy deficit. *J Appl Physiol.* 2008; 105(1):241-8
- 41.** de Boer MD, Maganaris CN, Seynnes OR, Rennie MJ, Narici MV. Time course of muscular, neural and tendinous adaptations to 23 day unilateral lower-limb suspension in young men. *J Physiol.* 2007; 583:1079-91.
- 42.** Glover EI, Phillips SM, Oates BR, Tang JE, Tarnopolsky MA, Selby A, et al. Immobilization induces anabolic resistance in human myofibrillar protein synthesis with low and high dose amino acid infusion. *J Physiol.* 2008;586:6049-61.
- 43.**Jones SW, Hill RJ, Krasney PA, O'Conner B, Peirce N, Greenhaff PL. Disuse atrophy and exercise rehabilitation in humans profoundly affects the expression of genes associated with the regulation of skeletal muscle mass. *FASEB J.* 2004; 18(9):1025-7.
- 44.**Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, Paddon-Jones D, Ronsen O, Protas E, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63(10):1076-81.
- 45.**Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford AP, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Essential amino acid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(9):4351-8.
- 46.** Thom JM, Thompson MW, Ruell PA, Bryant GJ, Fonda JS, Harmer AR, et al. Effect of 10-day cast immobilization on sarcoplasmic reticulum calcium regulation in humans. *Acta Physiol Scand.* 2001; 172(2):141-7.
- 47.** Ferrando AA, Paddon-Jones D, Hays NP, Kortebein P, Ronsen O, Williams RH, et al. EAA supplementation to increase nitrogen intake improves muscle function during bed rest in the elderly. *Clin Nutr.* 2010; 29(1):18-23.
- 48.** Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, Wolfe R, Evans WJ. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007; 297(16):1772-4.
- 49.** Symons TB, Sheffield-Moore M, Chinkes DL, Ferrando AA, Paddon-Jones D. Artificial gravity maintains skeletal muscle protein synthesis during 21 days of simulated microgravity. *J Appl Physiol.* 2009; 107(1):34-8.
- 50.** de Boer MD, Selby A, Atherton P, Smith K, Seynnes OR, Maganaris CN, et al. The temporal responses of protein synthesis, gene expression and cell signalling in human quadriceps muscle and patellar tendon to disuse. *J Physiol.* 2007; 585:241-51.
- 51.** Guillet C, Boirie Y. Insulin resistance: a contributing factor to age-related muscle mass loss? *Diabetes Metab.* 2005; 31
- 52.** Guillet C, Prod'homme M, Balage M, Gachon P, Giraudet C, Morin L, et al. Impaired anabolic response of muscle protein synthesis is associated with S6K1 dysregulation in elderly humans. *FASEB J.* 2004;18(13):1586-7.

- 53.** Morales AJ, Haubrich RH, Hwang JY, Asakura H, Yen SS. The effect of six months treatment with a 100 mg daily dose of dehydroepiandrosterone (DHEA) on circulating sex steroids, body composition and muscle strength in age-advanced men and women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(4):421-32.
- 54.** Percheron G, Hogrel JY, Denot-Ledunois S, Fayet G, Forette F, Baulieu EE, et al. Effect of 1-year oral administration of dehydroepiandrosterone to 60- to 80-year-old individuals on muscle function and cross-sectional area: a double-blind placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2003;163(6):720-7.
- 55.** Solomon A, Bouloux P. Endocrine therapies for sarcopenia in older men. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2006; 67(9):477-81.
- 56.** Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Fam Pract*. 2012; 29 Suppl 1
- 57.** Palop Montoro MV, Párraga Montilla JA, Lozano Aguilera E, Arteaga Checa M. Sarcopenia intervention with progressive resistance training and protein nutritional supplements. *Nutr Hosp*. 2015; 31(4):1481-90
- 58.** Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem*. 2010; 21(1):1-13.
- 59.** Wielopolski L, Ramirez LM, Gallagher D, Sarkar SR, Zhu F, Kaysen GA, et al. Measuring partial body potassium in the arm versus total body potassium. *J Appl Physiol*. 2006; 101(3):945-9.
- 60.** Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. β -hydroxy- β -methylbutyrate as a dietary supplement (I): metabolism and toxicity. *Nutr Hosp*. 2014; 31(2):590-6.
- 61.** Vukovich MD, Slater G, Macchi MB, Turner MJ, Fallon K, Boston T, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) kinetics and the influence of glucose ingestion in humans. *J Nutr Biochem*. 2001; 12(11):631-639.
- 62.** Wilson JM, Fitschen PJ, Campbell B, Wilson GJ, Zanchi N, Taylor L, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB). *J Int Soc Sports Nutr*. 2013; 10(1):6.
- 63.** Buford TW, Kreider RB, Stout JR, Greenwood M, Campbell B, Spano M, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007; 4:6.
- 64.** Baxter JH, Carlos JL, Thurmond J, Rehani RN, Bultman J, Frost D. Dietary toxicity of calcium beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (CaHMB). *Food Chem Toxicol*. 2005; 43(12):1731-41.
- 65.** Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *NutrMetab (Lond)*. 2008; 5:1.

- 66.** Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA, Rice D, Fuller JC, Jr, et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol* 1996; 81: 2095-104.
- 67.** Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Almada AL. Effects of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *Int J Sports Med* 1999; 20: 503-9.
- 68.** Gallagher PM, Carrithers JA, Godard MP, Schulze KE, Trappe SW. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, part II: Effects on hematology, hepatic and renal function. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 2116-9.
- 69.** Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC, Jr. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J Nutr* 2000; 130: 1937-45.
- 70.** Rathmacher JA, Nissen S, Panton L, Clark RH, Eubank May P, Barber AE, et al. Supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *J Parent Ent Nutr* 2004; 28: 65-75.
- 71.** Manjarrez-Montes-de-Oca R, Torres-Vaca M, González-Gallego J, Alvear-Ordenes I. β -hydroxy- β -methylbutyrate as a dietary supplement (II): cell and molecular mechanism of action. *Nutr Hosp.* 2014; 31(2):597-605.
- 72.** Panton LB, Rathmacher JA, Baier S, Nissen S. Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (hmb) during resistance training. *Nutrition.* 2000; 16(9):734-9.
- 73.** Nissen S, Sharp RL: Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J Appl Physiol* 2003, 94:651-9.
- 74.** Vukovich MD, Dreifort GD. Effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on the onset of blood lactate accumulation and VO₂ peak in endurance-trained cyclists. *J Strength Cond Res.* 2001; 15(4):491-7.
- 75.** Yoshizawa F. Regulation of protein synthesis by branched-chain amino acids in vivo. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 313:417-22.
- 76.** Zamudio-Arroyo JM, Peña-Rangel MT, Riesgo-Escovar JR. La Ubiquitinación: Un sistema de regulación dinámico de los organismos. *TIP Rev Esp Cienc Químico-Biol* 2012;15:133-41.
- 77.** Sandri M. Protein breakdown in muscle wasting: role of autophagy-lysosome and ubiquitin-proteasome. *Int J Biochem Cell Biol.* 2013; 45:2121-29.
- 78.** Wang Y, Qin ZH. Coordination of autophagy with other cellular activities. *Acta Pharmacol Sin.* 2013; 34:585-594
- 79.** Jówko E, Ostaszewski P, Jank M, Sacharuk J, Zieniewicz A, Wilczak J, et al. Creatine and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) additively increase lean body

mass and muscle strength during a weight-training program. *Nutrition*. 2001; 17(7-8):558-66.

80. O'Connor DM, Crowe MJ. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and creatine monohydrate supplementation on the aerobic and anaerobic capacity of highly trained athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2003; 43(1):64-8.

81. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr*. 2010; 7:7.

82. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; 12(1):86-90.

83. Wilkinson DJ, Hossain T, Hill DS, Phillips BE, Crossland H, Williams J, et al. J Effects of leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on human skeletal muscle protein metabolism. *Physiol*. 2013; 591(Pt 11):2911-23.

84. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*. 2004; 20(5):445-51.

85. Baier S, Johannsen D, Abumrad N, Rathmacher JA, Nissen S, Flakoll P. Year-long changes in protein metabolism in elderly men and women supplemented with a nutrition cocktail of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB), L-arginine, and L-lysine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33(1):71-82.

86. Wilson JM, Grant SC, Lee SR, Masad IS, Park YM, Henning PC, et al. Beta-hydroxy-beta-methyl-butyrate blunts negative age-related changes in body composition, functionality and myofiber dimensions in rats. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012; 9(1):18

87. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr*. 2001; 131(7):2049-52.

88. Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA, Rice D, Fuller JC Jr, et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol*. 1996; 81(5):2095-104.

89. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Almada AL. Effects of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *Int J Sports Med*. 1999;20(8):503-9.

90. Kreider RB, Ferreira M, Greenwood M, Wilson M, Grindstaff P, et al. Effects of Calcium B-HMB supplementation during training on markers of body composition, strength, and sprint performance. *J Exerc Physiology*. 2000; 3:48-59.

91. Hoffman JR, Cooper J, Wendell M, Im J, Kang J. Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. *J Strength Cond Res*. 2004; 18(4):747-52.

- 92.** Slater G, Jenkins D, Logan P, Lee H, Vukovich M, Rathmacher JA, et al. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation does not affect changes in strength or body composition during resistance training in trained men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2001; 11(3):384-96.
- 93.** Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher JA, Rice D, Fuller JC Jr, et al. Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J Appl Physiol.* 1996; 81(5):2095-104.
- 94.** Thomson JS, Watson PE, Rowlands DS. Effects of nine weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on strength and body composition in resistance trained men. *J Strength Cond Res.* 2009; 23(3):827-35.
- 95.** Dunsmore KA, Lowery RP, Duncan NM, Davis GS, Rathmacher JA, Baier SM, et al: Effects of 12 weeks of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate free acid Gel supplementation on muscle mass, strength, and power in resistance trained individuals. *J IntSoc Sports Nutr* 2012, 9 (Suppl 1):5.
- 96.** Ransone J, Neighbors K, Lefavi R, Chromiak J. The effect of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on muscular strength and body composition in collegiate football players. *J Strength Cond Res.* 2003; 17(1):34-9.