



Salud muscular y prevención de sarcopenia: el efecto de la proteína, leucina y β -hidroxi- β -metilbutirato

María del Consuelo Velázquez Alva,* María Esther Irigoyen Camacho,* J Delgadillo-Velázquez**

* Profesoras/Investigadoras. **Ayudante de Investigador. Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana/Xochimilco.

RESUMEN

La sarcopenia se caracteriza por la pérdida excesiva de la masa muscular esquelética (MME), esta alteración puede originar dependencia física e incapacidad en la vejez, por lo que preservar la salud de la MME es relevante para mantener la independencia y el bienestar durante el envejecimiento. La nutrición inadecuada es uno de los factores etiológicos más importantes dentro del desarrollo de la sarcopenia. La asociación entre ingesta proteica y MME en ancianos, ha sido identificada en numerosos estudios en años recientes. Una adecuada cantidad de proteína de alto valor biológico es esencial para estimular la síntesis y disminuir el catabolismo muscular. La leucina y su metabolito el β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB) contribuyen de forma significativa en la preservación de la función muscular. Se recomienda una ingesta diaria de 1.2 a 1.5 g/kg/día de proteína para la prevención de la sarcopenia, así como una dosis adecuada de leucina (4 g/comida, tres veces al día) y de HMB (3 g/día) para optimizar el mantenimiento de la masa muscular. Se subraya la importancia que tiene el ingerir una cantidad suficiente de estos nutrientes en cada tiempo de comida, y en los pacientes que no cubran esta recomendación a través de la alimentación, se recomienda el uso de los suplementos proteicos ricos en leucina y HMB.

Palabras clave: Sarcopenia, nutrición, proteína, leucina, β -hidroxi- β -metilbutirato.

ABSTRACT

Sarcopenia is characterized by a loss of skeletal muscle mass (SMM), its strength, and its function. This alteration causes physical disabilities in the elderly. To preserve SMM in good condition and to maintain independence and well being during the aging process, having sufficient SMM is important. Inadequate nutrition is a key etiologic factor in the development of sarcopenia. Numerous recent studies have shown the positive association between protein intake and SMM in the elderly. Adequate amounts of protein of high biological quality are essential to stimulate SMM and decrease muscular catabolism. Amino acid leucine and its metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) significantly contribute to the preservation of muscular function. Based on the literature, a daily protein supply of 1.2 to 1.5 g/kg/day is recommended to prevent sarcopenia. An adequate dosage of leucine (4 g/meal three times at day) and HMB (3 g/day) for optimal maintenance of SMM is required. Ingesting an acceptable quantity of these nutrients throughout different meals is of great importance. In addition, for patients that do not receive the required amounts, leucine and HMB supplements are useful in the prevention of sarcopenia.

Key words: Sarcopenia, nutrition, protein, leucine, β -hydroxy- β -methylbutyrate.

INTRODUCCIÓN

La ingesta adecuada de alimentos durante la vejez y específicamente de la proteína constituye un componente imprescindible para mantener una adecuada masa muscular, por lo que es necesario optimizar la ingesta proteica en el grupo de los pacientes geriátricos

vulnerables al desarrollo de la sarcopenia¹ (Cuadro 1). En la actualidad se recomienda una ingesta diaria de 1.2 a 1.5 g/kg/día de proteína para la prevención de la sarcopenia.² Debido a que la masa muscular esquelética esta constituida fundamentalmente por proteína, la síntesis de proteína muscular se puede estimular a través de una adecuada ingesta proteica.^{2,3} Anteriormente se habían recomendado 1.0 a 1.2 g/kg/día sin exceder 1.6 g/kg/día para evitar los efectos adversos relacionados con deterioro de la función renal.^{4,5}

En el estudio de Houston y col.,⁶ se mostró una asociación entre la proteína de la dieta y los cambios en la masa magra en un grupo de adultos mayores residentes del área metropolitana de las ciudades de Pittsburgh y de Memphis, en Estados Unidos. La ingesta proteica fue evaluada a través de cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos en 2066 hombres y mujeres con edad pro-

Correspondencia: Dra. María del Consuelo Velázquez Alva. Departamento de Atención a la Salud. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco Calzada del Hueso No. 1100. Col. Villa Quietud, C.P. 04960 México, D.F. Tel.: (52 55) 5483-7513 Fax: 5483-7218. Correo electrónico: mcvelaz@correo.xoc.uam.mx

Recibido: Enero 27, 2012.

Aceptado: Febrero 20, 2012.

Cuadro 1. Recomendaciones para mejorar el consumo de proteína en ancianos.

- El aporte aumentado de proteínas es de beneficio para mantener masa muscular.
- El requerimiento de proteína es proporcional al peso y a la composición corporal, no a la ingesta de energía, ya que ésta se reduce con el envejecimiento.
- Las necesidades de proteína aumentan 1% por cada descenso de 100 kcal en la ingesta energética por debajo de las 2000 Kcal diarias.
- Un estilo de vida sedentario reduce la eficiencia de aminoácidos.
- La calidad de la alimentación y la actividad física son factores limitantes para mantener un adecuado recambio proteico que permita la regeneración muscular.
- La síntesis proteica muscular requiere al menos 30 g de proteína total o 15 g de aminoácidos esenciales. La leucina es un aminoácido básico que debe ser considerado.
- La edad altera la digestión y biodisponibilidad de algunas proteínas. Respecto a la leche, se absorben mejor las proteínas procedentes del suero que las caseínas.

Cuadro 2. Distribución en quintiles de la ingesta de proteína asociada a cambios en la masa magra en ancianos.

Ingesta	1°	2°	3°	4°	5°	p
Proteína (% de energía)	10.9	12.7	14.2	15.9	18.6	< 0.0001
Proteína (g/d)	56.9 ± 18.6	53.6 ± 19.8	59.2 ± 18.2	67.1 ± 19.2	91.0 ± 27.1	0.0001
Proteína Animal (g/d)	27.0 ± 11.0	27.5 ± 12.1	33.1 ± 11.5	40.2 ± 11.9	60.7 ± 20.9	0.0001
Proteína Vegetal (g/d)	29.9 ± 11.2	26.0 ± 10.5	26.1 ± 9.7	26.9 ± 10.0	30.3 ± 12.5	0.0001
Proteína (g/kg/día)	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	1.2 ± 0.4	0.0001

Tomado de: Houston DK et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *AJCN* 2008;87:150–155.

medio de 74.5 años, quienes participaron en el reconocido trabajo: “*The Health, Aging, and Body Composition study*”. Los cambios en la masa magra fueron evaluados a través de la medición de composición corporal con absorciometría dual de energía de rayos X (DXA) en un periodo de tres años. El valor promedio de la ingesta diaria de proteína fue de 70.8 g en hombres y 60.9 g en mujeres, equivalente a \approx 0.9 g/kg/día. En el periodo de tres años de seguimiento se observó una disminución de la masa magra total de $0.68 \text{ kg} \pm 1.94$ y una disminución de la masa magra apendicular de $0.48 \pm 1.08 \text{ kg}$. Las personas ubicadas en el quintil más alto de consumo de proteína perdieron 40% menos masa muscular apendicular que aquellos que se encontraron en el quintil más bajo de consumo proteico (*Cuadro 2*). Otros estudios de seguimiento longitudinal también han reportado una asociación positiva entre consumo de proteína y masa muscular.^{7,8}

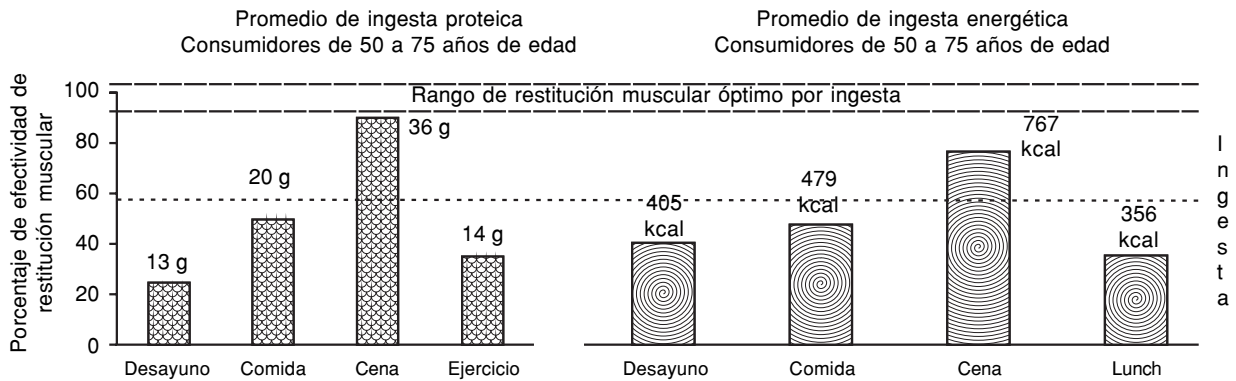
Se ha demostrado que una porción de 340 g de carne de res magra, aumenta la síntesis proteica muscular aproximadamente 50% tanto en personas jóvenes como en personas mayores. Sin embargo, una porción de tamaño moderado (113 g) tiene el mismo efecto y una mayor eficiencia energética para la síntesis de proteína del músculo que la porción tres veces mayor. Esto sugiere que en lugar de consumir una sola comida alta en proteína, el consumo en tres tiempos de comida de alimentos con proteína de alto valor biológico, puede representar un medio efectivo para optimizar el potencial que se necesita para mantener la masa muscular esque-

léctica, al mismo tiempo que se favorece el control total sobre la ingesta energética⁹ (*Figura 1*).

Algunos autores proponen abandonar la idea de requerimiento proteico diario (RDA) a favor de promover el consumo de proteína de alto valor biológico en cada tiempo de comida (desayuno, comida y cena).

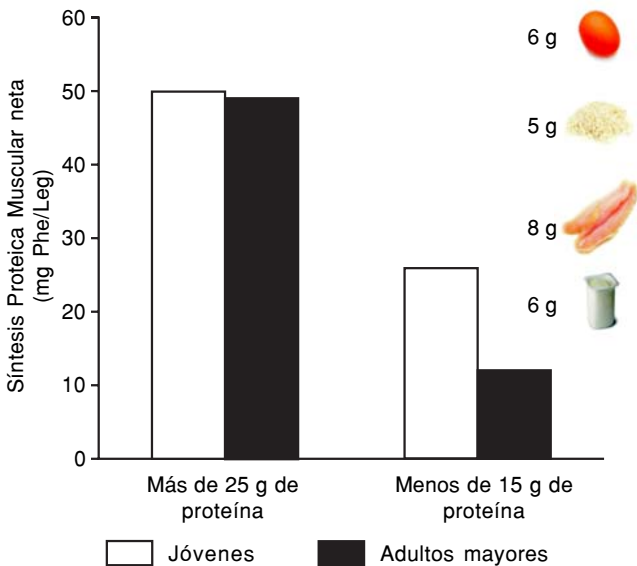
Paddon-Jones y Rasmussen¹⁰ subrayaron la importancia que tiene el ingerir una cantidad suficiente de proteína en cada tiempo de comida, para maximizar la síntesis proteica muscular y proponen un plan de alimentación que incluya 25-30 g de proteína (alto valor biológico) por comida (*Figura 2*).

La suplementación nutricional puede ser usada para tratar la pérdida de masa muscular esquelética, sin embargo, si la actividad física no se incrementa los ancianos tienden a compensar el incremento de energía que reciben por los suplementos, con una reducción en su propio consumo habitual de alimentos, lo que da como resultado un esquema de sustitución energética más que de suplementación proteica. Así, un suplemento efectivo debe estimular el anabolismo muscular más eficientemente que los alimentos o los suplementos proteicos comunes. Se ha demostrado que el balance de los aminoácidos esenciales estimula el anabolismo proteico muscular en las personas mayores.^{11,12} Otros autores han sugerido que el consumo de pequeñas cantidades de aminoácidos esenciales (7 g) no produce el mismo efecto anabólico en ancianos que en personas jóvenes,¹³ lo que puede tener implicaciones prácticas



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

Figura 1. Porcentaje de efectividad en la restitución muscular de acuerdo con la ingesta de proteína y energía.



Adaptada de Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *AJCN* 2005; 82: 1065-73.

Figura 2. Respuesta de la síntesis proteica muscular, de acuerdo con el consumo de proteína relacionada con la edad.

con respecto a la cantidad de proteína contenida en los suplementos ofrecidos a los ancianos para aumentar el estímulo de la síntesis de proteína en el músculo.¹³ Sin embargo, el grupo de trabajo de Paddon Jones y col., concluyeron que 15 g de aminoácidos esenciales son suficientes para producir efectos anabólicos similares, tanto en personas ancianas como en personas jóvenes.^{14,15}

Leucina

La leucina es un aminoácido con efectos positivos sobre la síntesis de proteína muscular. Alimentos ricos en leucina son las leguminosas (soya y frijol) y los productos de origen animal (carne y pescado). Se sugiere alentar a los pacientes geriátricos a tener un plan de alimentación que incluya estos productos, o bien consumir suplementos que contengan aminoácidos esenciales. La combinación de

un programa de entrenamiento de resistencia progresiva e intervención nutricional suplementada puede ser prometedora para el manejo de la sarcopenia.¹⁶

Se han diseñado estudios experimentales en animales de laboratorio para evaluar la eficiencia de proteínas ricas en leucina para estimular la síntesis proteica muscular en el periodo postprandial en ratas viejas. Los resultados obtenidos indican que dichas proteínas fueron eficientes para mejorar la síntesis proteica muscular en las ratas. En el trabajo de Katsanos y col., se demostró que aumentando la proporción de leucina en una mezcla de aminoácidos esenciales, se puede revertir una respuesta atenuada de la síntesis proteica muscular en ancianos, pero sin el mismo resultado en sujetos jóvenes.¹⁷ Lo mismo se ha podido comprobar incluso en sujetos encamados, en los que la combinación de ejercicio de resistencia y suplementación vía oral, atenúa la pérdida de masa y fuerza muscular.¹⁸ El efecto estimulante de los aminoácidos esenciales se debe a la acción directa de la leucina al inicio de la síntesis proteica. El músculo del anciano es más sensible al efecto negativo de la inactividad física y requiere un mayor aporte proteico. Aumentar la proporción de leucina en una mezcla de aminoácidos esenciales puede mejorar la respuesta anabólica muscular por diferentes mecanismos independientes de la insulina y de vías intracelulares de síntesis proteica muscular y ser similar al observado en sujetos jóvenes.¹⁹

Este efecto anabólico se mantiene a largo plazo, aunque el proceso de síntesis proteica muscular es saturable, por lo que el aporte de aminoácidos esenciales debe respetar ciertos niveles.²⁰ Para alcanzar la máxima eficacia de síntesis proteica, no se deben aportar fuentes de energía procedentes de aminoácidos no esenciales e hidratos de carbono. El aporte recomendado de leucina, para lograr dicha síntesis proteica, es de 2.74 g dos veces al día, o una mezcla de aminoácidos esenciales de 7.5 g dos veces al día.²¹ Sin embargo, recientemente Casperson y col.,²² en un pequeño grupo de ancianos norteamericanos, demostraron que la suplementación en un periodo de dos semanas con leucina (4 g/comida; tres veces al día) es capaz de mejorar la síntesis proteica muscular, en respuesta a un consumo proteico cercano a las RDA (7 g de aminoácidos esenciales) Esto se demostró a través de estudios metabólicos, de composición corporal, biopsia muscular (músculo vasto lateral) y de la obtención de la tasa de síntesis fraccional muscular, así como de marcadores de señalización de nutrientes (mTOR, 4E-BP1 y fosforilación de p70S6k1).²²

Wilson y col., aseguraron que la leucina disminuye la tasa de degradación proteica mediante los efectos directos de su conversión al metabolito denominado β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB).²³

β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB)

El HMB es sintetizado en forma natural en humanos, a partir de la leucina. La leucina se metaboliza en el músculo hasta ceto-isocaproato (KIC por sus siglas en inglés). La mayoría del KIC se oxida a isovaleril coenzima A en la mitocondria, y se metaboliza en última instancia en acetil-CoA. Sólo una pequeña parte de KIC se convierte en HMB en el hígado, únicamente 5% de la leucina que ingresa al organismo.²⁴ El tiempo que tardan en absorberse 3 g de HMB en sangre es de 1 hora, en comparación con 3 g de HMB + 75 g de glucosa que tarda casi 2 h.²⁴ Se ha demostrado en múltiples trabajos, que el HMB, aumenta la síntesis proteica, e inhibe su degradación.²⁵⁻²⁸ Asimismo, diversos estudios se han centrado en el uso del HMB para preservar o reconstruir la masa muscular esquelética en poblaciones susceptibles a perderla (trauma, discapacidad, SIDA, cáncer y pacientes en estado crítico, etc.)²⁹⁻³²

Finalmente, es importante considerar que la reconstrucción de la masa muscular esquelética mejora la calidad de vida en aspectos relacionada con movilidad y autonomía funcional en ancianos en tres componentes fundamentales:

1. Mejorando el rendimiento físico.
2. Manteniendo la función inmune.
3. Ayudando a la cicatrización de heridas.³³

Además, el HMB es un biometabolito capaz de incrementar significativamente el proceso de miogénesis a través de la activación de la proliferación de células satélite.³⁴ Asimismo, está indicado para adultos mayores afectados con sarcopenia, así como personas vulnerables o con padecimientos crónicos.³⁵⁻³⁷

CONCLUSIÓN

Una adecuada nutrición y específicamente el consumo de proteína de alto valor biológico, la leucina y el β -hidroxi- β -metilbutirato (HMB), son moduladores importantes que contribuyen al mantenimiento de la masa muscular esquelética y se usan dentro del manejo de pacientes con sarcopenia. La literatura muestra una relación positiva entre la cantidad y la calidad de proteína ingerida y el mantenimiento de la masa muscular. Actualmente se recomienda una ingesta diaria de 1.2 a 1.5 g/kg/día de proteína para la prevención de la sarcopenia. Asimismo, se ha reportado que con una dosis adecuada de leucina (4 g/comida, tres comidas al día) y de HMB (3 g/día) se puede estimular la síntesis y disminuir la degradación proteica en ancianos. Estas recomendaciones se pueden cubrir con suplementos adicionados con leucina y HMB en una mezcla de aminoácidos esenciales.

REFERENCIAS

1. Volkert D. The role of nutrition in the prevention of sarcopenia. *Wien Med Wochenschr* 2011; 161: 409-15.

2. Morley JE. Sarcopenia in the elderly. *Family Practice* 2012; 29: i44-i48.
3. Morley JE, Argiles JM, Evans WJ, et al. Nutritional recommendations for the management of sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2010; 11: 391.
4. Campbell WW. Synergistic use of higher-protein diets or nutritional supplements with resistance training to counter sarcopenia. *Nutr Rev* 2007;65:416-422.
5. Arnal MA, Mosoni L, Boirie Y, Houlier ML, Morin L, Verdier E, Ritz P, et al. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. *AJCN* 1999; 69: 1202-8.
6. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris T, Tylavsky F, Newman AB, et al. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: The Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *AJCN* 2008; 87: 150-5.
7. Vellas BJ, Hunt, Romero LJ, Koehler KM, Baumgartner RN Garry PJ. Changes in nutritional status and patterns of morbidity among free-living elderly persons: A 10- year longitudinal study. *Nutrition* 1997; 13: 515-19.
8. Lesourd B, Decarli B, Dirren H. Longitudinal changes in iron and protein status of elderly Europeans. *SENECA Investigators. Eur J Clin Nutr* 1996;50:S16-S24.
9. Symons TB, Sheffield-Moore M, Wolfe RR, Paddon-Jones D. A moderate serving of high-quality protein maximally stimulates skeletal muscle protein synthesis in young and elderly subjects. *JADA* 2009; 109(9): 1582-6.
10. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12(1): 86-90.
11. Volpi E, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Mittendorfer B, Wolfe RR. Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *AJCN* 2003; 78(2): 250-8.
12. Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon Jones D. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *AJCN* 2007; 86: 451-6.
13. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *AJCN* 2005; 82: 1065-73.
14. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Zhang XJ, Volpi E, Wolf SE, Aarsland A, et al. Amino acid ingestion improves muscle protein synthesis in the young and elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004, 286: E321-E328.
15. Symons TB, Schutzler SE, Cocke TL, Chinkes DL, Wolfe RR, Paddon Jones D. Aging does not impair the anabolic response to a protein-rich meal. *AJCN* 2007; 86: 451-6.
16. 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.
17. Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, Wolfe RR. A high proportion of leucine is required for optimal stimulation of the rate of muscle protein synthesis by essential amino acids in the elderly. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 291: E381-7.
18. Combaret L, Dardevet D, Rieu I, Pouch MN, Bechet D, Taillandier D, Grizard J, et al. A leucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. *J Physiol* 2005; 569: 489-99.
19. Katsanos CS, Chinkes DL, Paddon-Jones D, Zhang XJ, Aarsland A, Wolfe RR. Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content. *Nutr Research* 2008; 28(10): 651-8.
20. Zanchi NE, Nicastro H, Lancha Jr AH. Potential antiproteolytic effects of L-leucine: observations of in vitro and in vivo studies. *Nutr Metab* 2008; 5: 20.

21. Paddon-Jones D, Sheffield-Moore M, Urban RJ, Sanford P, Aarsland A, Wolfe RR, et al. Essential aminoacid and carbohydrate supplementation ameliorates muscle protein loss in humans during 28 days bedrest. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4351-8.
22. Casperson SL, Sheffield-Moore M, Hewlings SJ, Paddon-Jones D. Leucine supplementation chronically improves muscle protein synthesis in older adults consuming the RDA for protein. *Clinical Nutrition* 2012 doi:10.1016/j.clnu.2012.01.005
23. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-betamethylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience. A review *Nutr Metab* 2008; 5: 1.
24. Vukovich MD, Slater G, Macchi MB, Turner MJ, Fallon K, Boston T, Rathmacher JA. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) kinetics and the influence of glucose ingestion in humans. *J Nutr Biochem* 2001; 12: 631-9.
25. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Attenuation of depression of muscle protein synthesis induced by lipopolysaccharide, tumor necrosis factor, and angiotensin II by β -hydroxy- β -methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E1409-E1416.
26. Kornasio R, Riederer I, Butler-Browne G, Mouly V, Uni Z, Halevy O. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Biochim Biophys Acta*. 2009; 1793: 755-63.
27. Eley HL, Russell ST, Tisdale MJ. Mechanism of attenuation of muscle protein degradation induced by tumor necrosis factor- α and angiotensin II by β -hydroxy- β -methylbutyrate. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295: E1417-E1426.
28. Yeh SS, Blackwood K, Schuster MW. The cytokine basis of cachexia and its treatment: are they ready for prime time? *J Am Med Dir Assoc* 2008; 9: 219-36.
29. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohilken RM. Body composition in 70-year old adults responds to dietary β -hydroxy- β -methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001; 131: 2049-52.
30. Flakoll P, Sharp R, Baier S, Levenhagen D, Carr C, Nissen S. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*. 2004; 20: 445-51.
31. Clark RH, Feleke G, Din M, Yasmin T, Singh G, Khan FA, Rathmacher JA. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy β -methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *JPEN* 2000; 24: 133-9.
32. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002; 183: 471-9.
33. Demling RH. Nutrition, anabolism, and the wound healing process: an overview. *Eplasty* 2009; 9: 65-94.
34. Rathmacher JA, Nissen S, Panton L, Clark RH, Eubanks May P, Barber AE, D'Olimpio J and Abumrad NN. Supplementation with a combination of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB), arginine, and glutamine is safe and could improve hematological parameters. *JPEN* 2004; 28: 65-75.
35. Forster S, Gariballa S. Age as a determinant of nutritional status: a cross sectional study. *Nutr J* 2005; 4: 28.
36. Kuhls DA, Rathmacher JA, Musngi D, Frisch DA, Nielson J, Barber A, MacIntyre AD, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2007; 62: 125-32.
37. Hsieh LC, Chien SL, Huang MS, Tseng HF, Chang CK. Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac J Clin Nutr* 2006; 15: 544-50.