

HMB (Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butirato) en la sarcopenia



Presentador: Felipe Marulanda M.

Tutor: Dr. Clemente Zúñiga

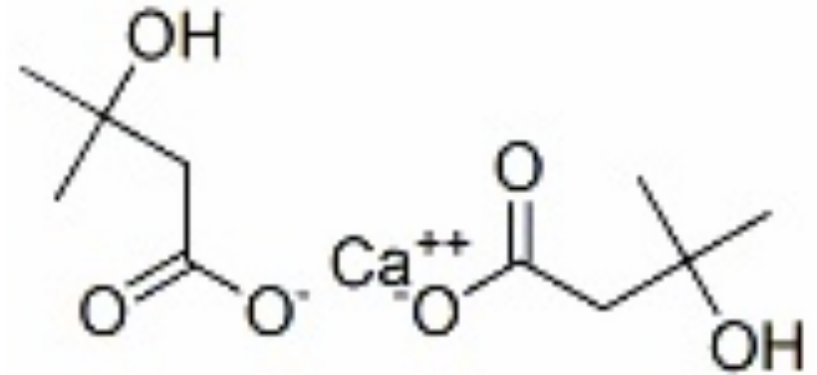
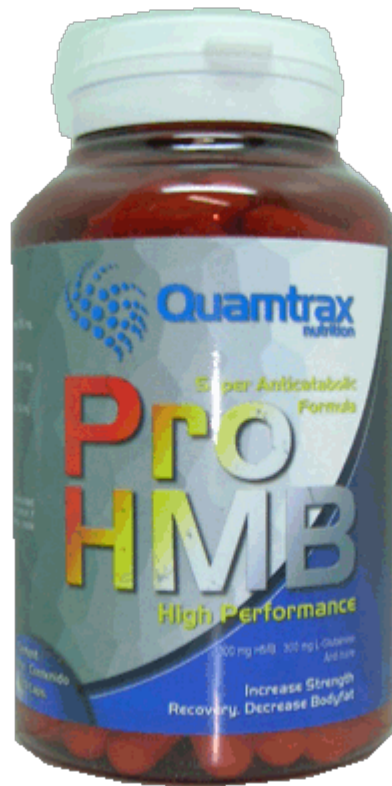
HMB (Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butirato) en la sarcopenia



Objetivo:

- Definir que es?
- De donde se origina?
- Que importancia tiene?
- Como actúa? A que dosis?
- Como se evalúa su resultado?
- Evidencia de efectos clínicos?
- Reacciones adversas o riesgos
- Conclusiones

Que es el HMB?





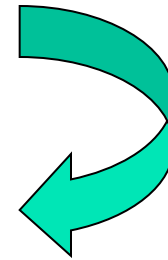
De donde proviene?

- La **leucina** en músculo se MB por transaminación



95% KIC

(alfaketoisocaproico) a



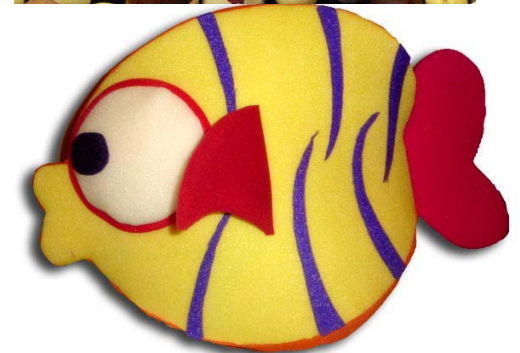
isovaleryl-CoA
(mitocondria)

a-ketoisocaproate dioxygenase (citosol)

5% en HMB en el hígado.

DONDE SE ENCUENTRA?

- Beta-Hydroxy-Beta-Methyl Butirato= pomelo- leche madre.
- Leucina: legumbres y productos animales carne de res y pescado.
- Hayes A, Cribb PJ. Effect of whey protein isolate on strength, body composition and muscle hypertrophy during resistance training. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008.
- 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. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(5):
- Rieu I, Balage M, Sornet C, et al. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. *Nutrition*. 2007



COMO ACTUA EL HMB?

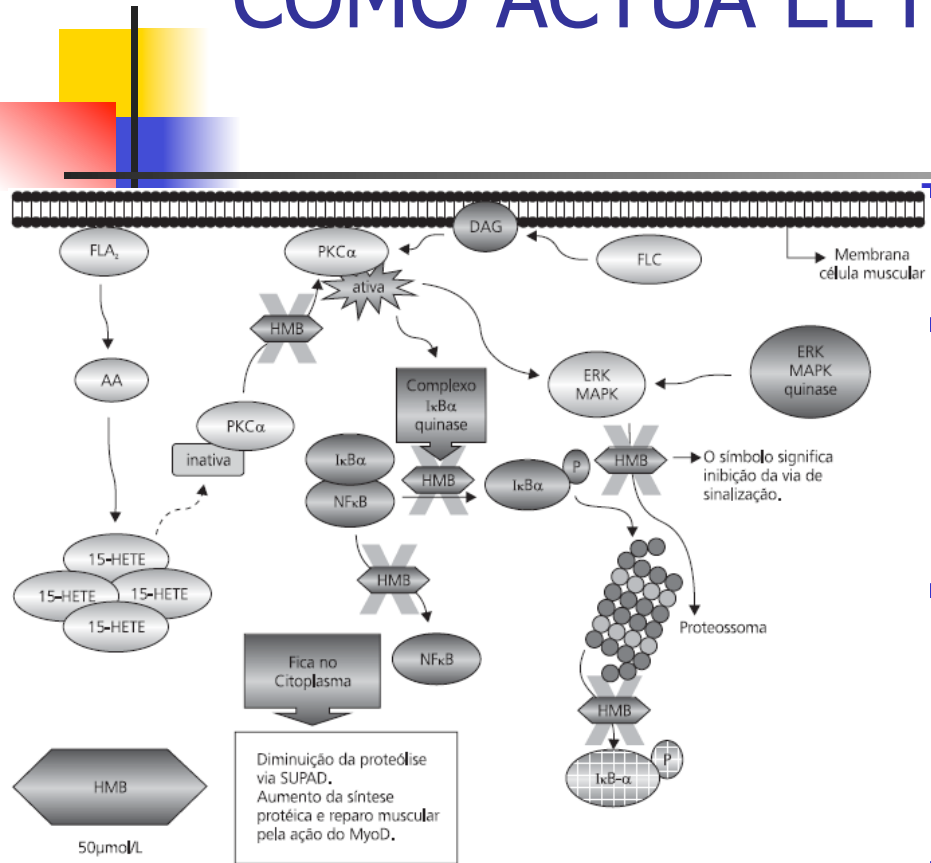


Figura 1. Efeito inibitório do β-hidroxi-β-metilbutirato (HMB) sobre vias responsáveis pela proteólise em células musculares esqueléticas. Nota: Síntese de ações observadas em estudos *in vitro* e *ex vivo*^{19,41,42}. FLA₂: fosfolipase A₂, AA: ácido araquidônico, 15-HETE: ácido 15 - hidroxi-icosatetraenóico, PKCα: proteína quinase C-alfa; IκBα: inibidor do fator nuclear kappa-B; NFκB: fator nuclear kappa-B; DAG: diacilglicerol; FLC: fosfolipase C, ERK/MAPK: proteína quinase ativada por mitógeno; Proteossoma: proteossoma 26S; SUPAD: sistema ubiquitina proteossoma ATP-dependente.

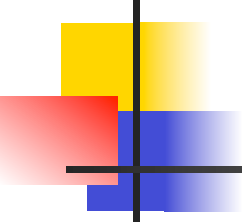
Estimula la síntesis proteica: actuando sobre la cadena de señalización celular derivada de insulina a través del mTOR.

La exte leucina= Hay evidencia de que aumenta la insulina serica, regulando la proteína ribosomal S6 kinase y el factor de iniciación eukariotico (eIF) 4 E de unión a proteínas.

Disminuye la degradación proteica: inibe activación de señalización intracelular del NFκB y de la activación del Ub proteossoma. Cancer=HMB pude inhibir ubiquitin-proteosome de via proteolitica.

Aumenta la miogénesis a través de la activación de cs satélites.

Anthony JC, Lang CH, Crozier SJ, Anthony TG, MacLean DA, Kimball SR, and Jefferson LS. Contribution of insulin to the translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 282: E1092–E1101, 2002.

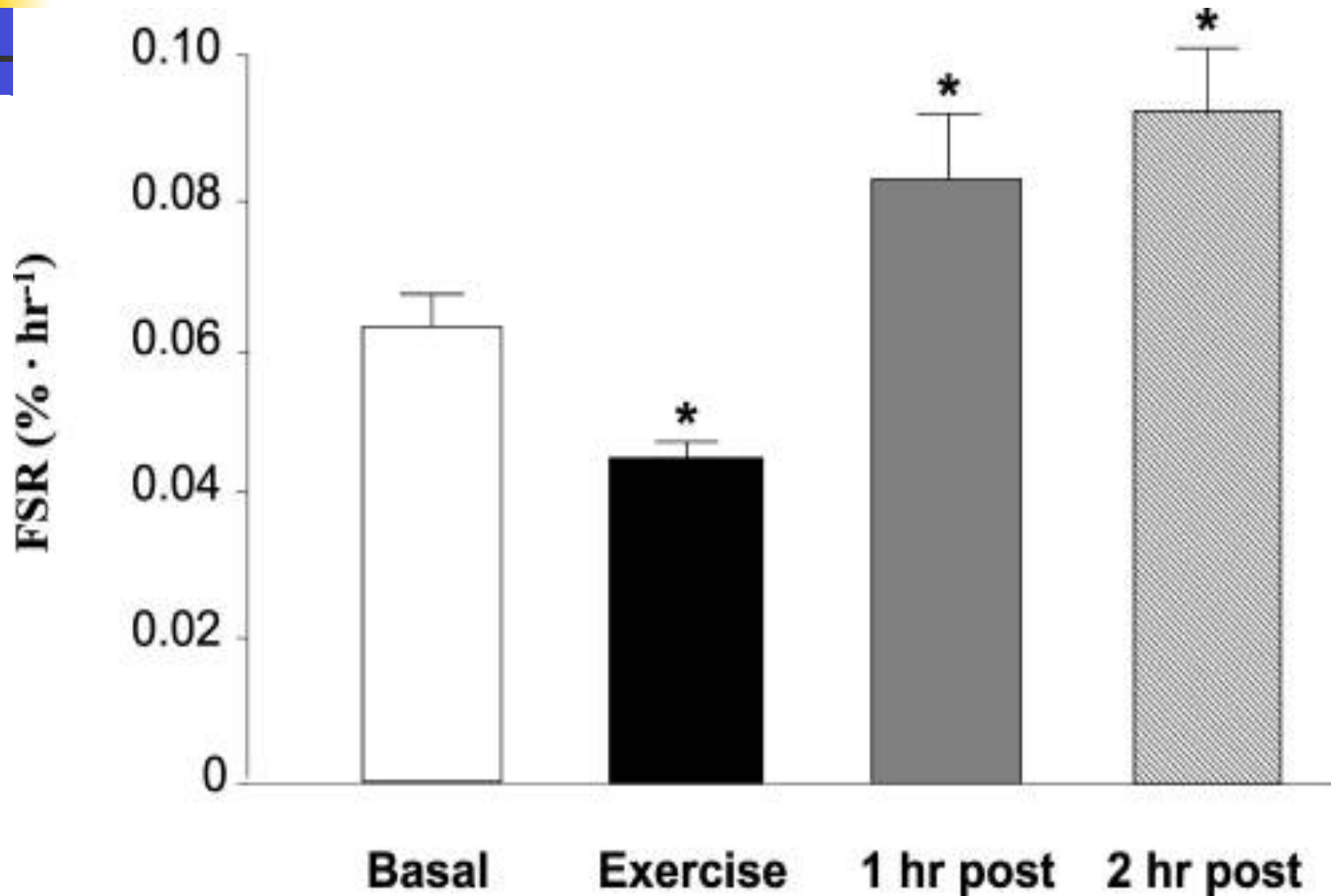
- 
-
- Experimentos Pereira y Cols.
 - Pata de ratón envejecido
 - Aumento con HMB de incremento de activación de miogénesis a partir de cs satélites.



- La degradación proteosómica es un mecanismo esencial en varios procesos celulares:
- ciclo celular,
- expresión génica
- estrés oxidativo.
- La importancia de la degradación proteica dentro de las células y el rol de la ubiquitina en dicho proceso fue reconocido con el Premio Nobel de Química en 2004, otorgado a Aarón Ciechanover, Avram Hershko y Irwin Rose.



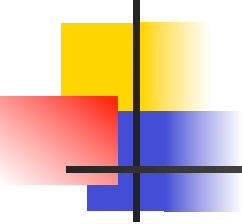
Muscle protein synthesis as expressed by the mixed muscle fractional synthetic rate (FSR) before, during, and after a bout of resistance exercise
Data are expressed as means \pm s.e.m., $n = 11$. *Significantly different from basal ($P < 0.05$).



Cual es el contexto?



- Los ancianos consumen el 75 % de las necesidades de proteínas.
 - Una dieta deficiente en proteínas afecta la homeostasis del músculo.
 - Hay aminoácidos de mayor valor biológico
 - Suplementos de aminoácidos sin suficiente leucina no estimulan la síntesis proteica
 - Los ancianos parecen menos respondedores que los jóvenes a pequeñas dosis de AA esenciales.
-
- **Roubenoff R. Sarcopenia:** a major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2000;4(3):140–142
 - **Katsanos CS, Kobayashi H, Sheffield-Moore M, Aarsland A, and Wolfe RR.** Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. *Am J Clin Nutr* 82: 1065–1073, 2005.
 - **Dardevet D, Sornet C, Balage M, and Grizard J.** Stimulation of in vitro rat muscle

- 
-
- *"Envejecimiento no inevitablemente reduce la respuesta anabólica a proteínas de alta calidad biológica, mas es que los CHOs alteran la respuesta por la resistencia a la insulina en la síntesis proteica".*
 - Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86–90.



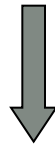
Evidencia clínica-epidemiológica

- Anciano (H o M) de ambos sexos al consumir HMB=
Mejoran funcionalidad, fuerza y masa magra
- Flakoll P, Nissen S. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*. May 2004;20(5):445-451.
- 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*. Jan-Feb 2009;33(1):71-82.

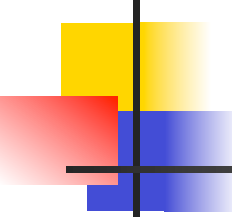


Evidencia clínico-epidemiológico

- Cuando ancianos Hombres y mujeres
- Combinan suplemento HMB con programa de resistencia física:



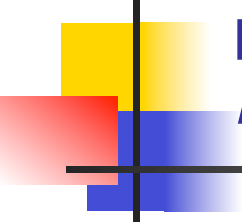
- Aumenta masa magra y pierden mas grasa que los controles.
- Cerca de 70 a 85% del HMB ingerido se retine en el cuerpo para su Mb.
- **Vukovich MD**, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in **70-year-old adults** responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr.* Jul 2001;131(7):2049-2052.



Volpi E, Essential amino acids are primarily responsible for the amino acid stimulation of muscle protein anabolism in healthy elderly adults. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250–258.

- Numerosos experimentos de síntesis y degradación proteicas, en jóvenes y viejos.
- Reporta que AA esenciales son responsables de la estimulación y anabolismo muscular en ancianos sanos.
- Demostró en un estudio utilizando **aminoácidos marcados** que el incremento de los niveles de aminoácidos disponibles aumenta el anabolismo proteico medido en biopsias musculares del muslo.

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**. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(2):250–258.



Panton LB, Rathmacher JA, Baier S, Nissen S: **Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (hmb) during resistance training.**

Nutr 2000, **16**(9):734-9.

- HMB mas ejercicios de Resistencia
- 36 hombres y 39 mujeres= de 20 to 40 años, con diferentes niveles de entrenamiento durante 4 semanas.

El grupo de HMB disminuyo la grasa (-1.1% vs. - 0.5%), y aumento mas la fuerza en M.superiores (7.5 vs. 5.2 kg), y la masa magra (1.4 vs. 0.9 kg) independiente del grado de entrenamiento.



Sarcopenia secundaria

- **HMB** puede reducir la pérdida de musculo en ptes:
immunodeficiency syndrome (AIDS) [1-2)
Con caquexia asociada a cancer [3].
- 1. Clark RH, Feleke G, Din M, Yasmin T, Singh G, Khan FA, Rathmacher JA: **Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.**
- 2. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000, **24**(3):133-9. May PE, Barber A, D'Olimpio JT, Hourihane A, Abumrad NN: **Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine.** *Am J Surg* 2002, **183**(4):471-9.
- 3. Alon T, Bagchi D, Preuss HG: **Supplementing with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) to build and maintain muscle mass: a review.** *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 2002, **111**(1-4):139.



No utilidad?

- Paddon-Jones D, Keech A, Jenkins D: **Short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage.**
- *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2001, **11**(4):442-50.
- Hewitt JenniferA, David Nunan, Glyn Howatson, van Someren , Ken A, Whyte , Gregory P: **HMB and KIC Supplementation Does Not Reduce Signs and Symptoms of Exercise-Induced Muscle Damage.**
- *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2006, **38**(5):S401.

Meta-analisis:

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**:651-659.

- Mas de 250 trabajos -Años 1967 a 2001
- Suplemento dietetico para aumento de masa magra y de fuerza, en ejercicios de resistencia al menos por 3 semanas y dos o mas veces por semana.
- Encontró que solo 18 trabajos de creatina y 9 de HMB incluian sujetos entrenados y no entrenados.
- Suficiente evidencia que soporta la capacidad de aumentar masa magra y desempeño físico.
- HMB a 3 gramos dia aumento 0.28% y 1,4% /semana de masa magra y fuerza respectivamente.

SEGURIDAD DE HBM

Nissen S, Sharp RL, Panton L, Vukovich M, Trappe S, Fuller JC Jr: β -Hydroxy- β -Methylbutyrate (HMB) Supplementation in Humans Is Safe and May Decrease Cardiovascular Risk Factors. *Journal of Nutrition* 2000, **130:1937-1945**

- 9 ESTUDIOS CON 3 GRAMOS AL DIA POR 3 A 8 SEMANAS,
- Hombres y mujeres.
- Jovenes y viejos
- Participantes con ejercicio y sin él.

Resultados:

- HMB no afecta negativamente: Indicadores de salud de tejidos o de la función.
- Mejora con significancia E. ($p < .05$) medidas de afecto-humor negativo,
- Disminuyo Col. Total 5.8%, LDL 7,3%, la presión sistólica (4.4 mm Hg) LDL-C (7.3%). (Solo en Colesterol anormal alto >200).
- Coelho and Carvalho encontraron que HMB resulto en disminución significativa ($p < .05$) en niveles de LDL-C de 172 to 123 mg/dl, en individuos hipercolesterolémicos.
- **Coelho C, Carvalho:** Effects of hmb supplementation on ldl-cholesterol, strength and body composition of patients with hypercholesterolemia. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 2001, **33**(5)

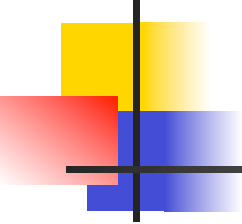
Bloomer and Goldfarb hacen un estudio en G 2003-2004



- **Estudios en deportistas=**
- Concluyen: razonable dar HMB en primeras etapas del entrenamiento, estos individuos entrenados no se benefician significativamente de su uso..
- **"Hoffman JayR, Cooper Joshua, Effects of β -Hydroxy β -Methylbutyrate on Power Performance and Indices of Muscle Damage and Stress During High-Intensity Training.**
The Journal of Strength and Conditioning Research 2004, **18**(4):747-752.
- **Bloomer RichardJ, Goldfarb AllanH: Can nutritional supplements reduce exercise-induced skeletal muscle damage?** *Strength and Conditioning Journal* 2003, **25**(5):30-37.



Evidencia clínica de los efectos del HMB sobre el músculo?

- 
- Una revisión relativamente reciente (Wilson et al. Nutr Metab 2008, 5:1-17) concluye que existen 19 estudios clínicos publicados que demuestran la eficacia del HMB sobre distintos tipos de alteraciones funcionales, principalmente relacionadas con el músculo, tanto en sujetos sanos, como en sujetos con algún tipo de patología.



Cual es la dosis?

- Tanto en ancianos como en sujetos que inician el entrenamiento:
 - Ha sido reportado [1] que la **suplementación con 1,5 a 3 g** por día de HMB incrementa la masa y la fuerza muscular. Las **ganancias en la masa muscular** son de manera característica de **0,5 a 1 kg** superiores que en los sujetos control en los estudios, durante períodos de entrenamiento de 3 a 6 semanas. Es interesante en relación a la aplicación del HMB también a los deportes de resistencia, que puede disminuir el efecto catabólico del ejercicio prolongado y también presentaría un efecto aditivo con la creatina.
- **Gallagher et al.** [2] encontraron que dar 6 gramos de HMB no mejoraban masa magra ni fuerza comparada con 3 gramos.
- **1. Kreider R. B, A.** L Almada, ISSN Exercise & Sport Nutrition Review:Research & Recommendations. Sports Nutrition Review Journal; 1 (1), pp. 1–44, 2004.
- **2. Gallagher PM,** Carrithers JA, Godard MP, Schulze KE, Trappe S: β -hydroxy- β -methylbutyrate ingestion, part I: Effects on strength and fat free mass.
Med Sci Sports Exerc 2000, **32**:2109-2115

Efectos de la suplementación de beta-hidroxi-b-metil sobre la fuerza e hipertrofia. *Rev. Nutr.* [En línea]. 2008,

Revisión:

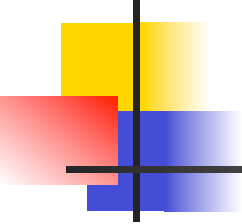
- **Dosis:** Los estudios realizados en individuos a partir de un programa de entrenamiento de resistencia sugieren que la suplementación diaria 1,5 a 3,0 g de b-hidroxi-b-metil pueden proporcionar un beneficio ergogénico durante los primeros cuatro o cinco semanas.
- **Duración del efecto:** Sin embargo, cuando el entrenamiento progresa no se mantuvieron y las ganancias de fuerza y masa muscular son dadas por el entrenamiento de resistencia.



Evidencia en jóvenes?

- Asimismo, HMB ha demostrado su eficacia en sujetos jóvenes sometidos a entrenamiento con ejercicio de resistencia
- Nissen et al, J Appl Physiol 1996, 81:20195-2104.

¿Qué tan seguro es su uso?

- 
- Aparte de los diversos estudios publicados en la literatura que no han mostrado efectos adversos derivados del consumo de HMB,
 - **dos estudios clínicos** especialmente diseñados a mostrar la seguridad de dicho consumo.

Nissen et al, J Nutr 2000, 130:1937–1945. A summary of HBM safety of 9 clinical studies.

Rathmacher et al, JPEN 2004, 28:65- 75.,
Baxter et al, Food and Chemical Toxicology 2005,
43:1731–1741)



Que otros efectos tiene?

- Existe evidencia limitada de algunos efectos de la HMB en la reducción de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad.
- HMB es un precursor del colesterol a través de la HMG-CoA .
- Evidencia limitada, no hay recomendaciones para este fin. No se observaron efectos adversos de la suplementación.
- La mayoría de los estudios se realizaron en el corto plazo (menos de 4 semanas) en individuos no entrenados.
- *Rev. Nutr.* [En línea]. 2008, vol.21, n^o 1, pp 49-61.



Cual es la indicación?

- Personas con sarcopenia
- Esto incluye principalmente individuos ancianos con sarcopenia primaria.
- Pero también individuos con sarcopenia 2ª:
 - Postquirúrgicos
 - Enfermedades crónicas
 - Con trastornos en la movilidad
 - Pacientes críticos
 - Inmovilizados
 - Cáncer



Conclusiones:

- Una dieta con adecuado consumo de proteínas AA esenciales), además de ejercicios de resistencia parece ser efectiva para tratar ancianos con sarcopenia.
- Tomar aminoácidos suplementarios o hacer ejercicios de resistencia aumenta la síntesis de proteínas.
- El HBM, como MB de la leucina muestra ser efectivo como suplemento nutricional para tratamiento de sarcopenia en ancianos con impacto sobre la masa muscular, la fuerza y la funcionalidad. El HMB parece actuar disminuyendo la degradación y aumentando la síntesis de proteínas.
- No parece haber efectos adversos significativos.
- Se requieren mas estudios que precisen variables como paciente mejor respondedor, tipo de ejercicio físico mas favorable, dosis optima, mezcla ideal, mejor momento de suministración con respecto al ejercicio y duración máxima de respuesta anabolizante, efecto sobre los marcadores inflamatorios y sobre tejido adiposo, entre otros.



■ MIL

■ GRACIAS