

[r e v i s i ó n]

Uso actual de los módulos de nutrientes en clínica (parte 1. Proteínas y AA)

José Antonio Irlés Rocamora, Ruth Lourdes Elizondo González

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Valme. Sevilla.

Palabras clave

Proteínas, aminoácidos, leucina, nutrición enteral, sarcopenia

>>RESUMEN

Los módulos de proteína y aminoácidos se han utilizado en clínica con el objetivo de mejorar la fuerza muscular y la función física en situaciones de desnutrición, o fragilidad y también para mejorar los resultados en diversas situaciones agudas de hipercatabolismo y en enfermedades crónicas hepáticas y renales. Actualmente han aparecido otros campos de interés debido a las nuevas recomendaciones nutricionales que sugieren aportes proteicos considerablemente elevados, muy por encima de la Ingesta Diaria Recomendada (IDR). En este artículo se revisan las características de las diversas categorías de suplementos modulares de proteína completa, de aminoácidos aislados o de sus combinaciones como los aminoácidos de cadena ramificada y los aminoácidos indispensables. También se analizan sus potenciales aplicaciones clínicas, y sus ventajas e inconvenientes en comparación con las formulas enterales completas.

Nutr Clin Med 2021; XV (1): 17-31

DOI: 10.7400/NCM.2021.15.1.5094

Key words

Proteins, amino acids, leucine, enteral nutrition, sarcopenia

<<ABSTRACT

Protein and amino acid modules have been used in clinic with the aim of improving muscle strength and physical function in malnutrition or fragility, and also to improve outcomes in various acute hypercatabolic situations and chronic liver and kidney diseases. Other fields of interest have now appeared due to new nutritional recommendations suggesting considerably high protein intake, well above Recommended Daily Intake (IDR). This article reviews the characteristics of the various categories of modular supplements of complete protein, isolated amino acids or their combinations such as branched chain amino acids and indispensable amino acids. It also analyzes its potential clinical applications, and its advantages and disadvantages compared to enteral formulas.

Nutr Clin Med 2021; XV (1): 17-31

DOI: 10.7400/NCM.2021.15.1.5094

Correspondencia

Ruth Elizondo González
Email: ruth_leg@hotmail.com

>>INTRODUCCIÓN

Los módulos de proteína se utilizan con frecuencia para enriquecer la dieta, especialmente cuando las modificaciones de la dieta y la adaptación del menú individual son más difíciles de llevar a la práctica, como ocurre en pacientes institucionalizados que presentan intolerancias alimentarias o que tienen requerimientos proteicos muy elevados. Aunque se usan en residencias e instituciones de larga estancia para aumentar el aporte proteico de la alimentación, no hay unas directrices clínicas ampliamente aceptadas para el uso de suplementos proteicos modulares^{1,2}.

Otra situación en la se emplean los suplementos de proteína es como complemento de la Nutrición Enteral (NE). La nutrición óptima sólo puede lograrse si la prescripción nutricional cumple con los requerimientos individualizados, que en ciertas situaciones clínicas no se cubren adecuadamente con una única fórmula enteral, siendo fácil incurrir en un exceso de aportes, bien de proteína o bien de energía. Esto es así porque los requerimientos de proteínas son absolutos e independientes de los de energía, y los ajustes de ambos puede ser difíciles de conciliar, incluso si tenemos acceso a una diversidad de fórmulas enterales de distinto contenido energético y proteico. Los pacientes con mayor riesgo de déficit de proteínas, de micronutrientes o por el contrario de sobrecarga de energía, al recibir una única fórmula de NE, son aquellos que se encuentran en los extremos de peso, o talla corporal, o se encuentran en situaciones clínicas con requerimientos proteicos elevados como son los casos de hipercatabolismo o sarcopenia².

En este artículo se revisan las características de los suplementos modulares de proteína y de aminoácidos, y sus aplicaciones clínicas, quedando fuera del alcance de esta revisión su uso con la finalidad de mejorar el rendimiento deportivo.

>>DIFERENTES MÓDULOS PROTEICOS Y SUS POSIBLES EFECTOS METABÓLICOS DE INTERÉS

Por su composición los productos proteicos modulares se pueden clasificar en varias categorías³ (tabla I).

TABLA I. TIPOS DE MÓDULOS DE PROTEÍNA Y AMINOÁCIDOS

Concentrados derivados de una proteína completa	Caseína, suero lácteo, huevo, soja, guisante
Concentrados derivados de colágeno, solo o en combinación con proteína completa	
Combinaciones de 1 o más AA no esenciales	
Híbridos de proteínas de colágeno y AA	
Mezclas de AA	AAE, BCAA
AA aislados con efecto fármaco nutriente	Leucina, glutamina, arginina, triptófano

AA aminoácido; AAE aminoácidos esenciales, BCAA aminoácidos de cadena ramificada.

Puede ser difícil para los médicos distinguir un producto de otro y determinar el mejor para una aplicación clínica específica o un objetivo nutricional concreto. Los principales factores a considerar son la digestibilidad, su valor biológico, y el contenido total en proteína.

Hay pruebas de que la digestibilidad de la proteína puede afectar al objetivo para el que se utilice. La proteína de suero lácteo p. ej., se digiere rápidamente, permanece soluble en el estómago y también pasa a duodeno rápidamente. En cambio la caseína se digiere más lentamente; se convierte en un coágulo sólido en el medio ácido del contenido gástrico, y se libera más lentamente al intestino delgado. Según algún autor y en adultos jóvenes, la proteína digerida lentamente daría lugar a una mejor ganancia de proteína muscular que la proteína digerida rápidamente. Sin embargo, la digestibilidad no es el único factor a considerar, cuando el objetivo es la ganancia muscular pero se trata de personas mayores, y mientras que algún estudio sugiere que el aumento de masa muscular podría ser mayor, con suero lácteo que con caseína⁴, otros estudios encuentran un resultado similar⁵.

El contenido en AA de varios suplementos proteicos puede diferir dramáticamente de modo que una cantidad determinada de un suplemento (por ejemplo, 10 g) no es nutricionalmente

TABLA II. ABSORCIÓN Y DIGESTIÓN DE DIFERENTES TIPOS DE MÓDULOS DE PROTEÍNA EN POLVO		
Caseína	Suero lácteo	Vegetal (guisante)
Digestión y absorción gradual	Digestión y absorción rápida	Digestión y absorción rápida
Nivel de AA mantenido más tiempo en sangre	Nivel AA con mayor pico concentración plasmática	Nivel AA pico moderado y duración moderada
Recomendados en catabolismo proteico	Recomendado en situación anabólica	Apta para vegetarianos No es un alérgeno habitual (a diferencia de soja)

equivalente a la misma cantidad de proteína de otro de una categoría diferente. En este aspecto son bastantes similares lactoalbúmina, caseína, o proteína vegetal de guisante, aunque difieren en sus efectos metabólicos y en otros aspectos a tener en cuenta (tabla II).

Para poder ajustar correctamente la dosis de suplemento se debe considerar previamente la ingesta dietética total de proteína para evitar la sobre o infra dosificación, por eso cuando se trata de ancianos institucionalizados, los suplementos modulares sólo deben considerarse después de asegurar la ingesta adecuada de energía y agua, y cuando no se han conseguido los resultados deseados, con la modificación de la dieta. Siempre existe el riesgo de sobredosificación con el resultado de un aporte excesivo y no podemos descartar la posibilidad de que la ingesta de grandes cantidades de aminoácidos tenga consecuencias adversas. Los datos existentes sobre los límites superiores seguros de la ingesta de aminoácidos en los seres humanos están basados esencialmente en estudios observacionales y menos en estudios experimentales. Se sospecha que grandes cantidades de algunos aminoácidos pueden ser especialmente tóxicos (metionina, cisteína e histidina) y pueden causar tanto efectos adversos a corto plazo, como daño tisular con su administración crónica. La necesidad de estudios en humanos se basa en el hecho de que hay poca o ninguna evidencia de toxicidad con los estudios de toxicidad realizados en animales y porque los ensayos experimentales en ani-

males estándar serían inadecuados debido a las grandes dosis necesarias para proporcionar un margen adecuado de seguridad al extrapolarlos al ser humano⁶.

Por tanto con la amplia gama de suplementos proteicos modulares disponibles, es importante elegir un producto que tenga un mecanismo de acción apropiado para satisfacer las necesidades fisiológicas/nutricionales de cada paciente y además que considerando el patrón de ingesta y estado nutricional general, sea más probable que produzca los mejores resultados.

A continuación, se revisan las bases de la aplicación de diversos tipos de suplementos de proteínas y aminoácidos, en ancianos, y en situaciones como sarcopenia, obesidad, cirugía bariátrica y en enfermedad renal crónica en diálisis, y también se analizan sus ventajas potenciales sobre las formulas enterales y los Suplementos Nutricionales Orales.

>>MÓDULOS PROTEICOS EN ADULTOS SANOS

La mayoría de estudios en población de edad avanzada están realizados con proteína de suero lácteo⁷, aislada o enriquecida con leucina⁷o con caseína¹⁵. Varios metaanálisis sugieren un papel potencial de la proteína láctea en el aumento de masa y función muscular. El más amplio, con 22 estudios⁸, en jóvenes y adultos mayores, observa que los suplementos aumentaron la masa muscular en 0,69 kg, y la fuerza de prensa en piernas en 13,5 kg, en comparación con un placebo. Otro⁹, que incluye solo 6 estudios de alta calidad metodológica, con 1480 adultos de edades comprendidas entre 61 y 81 años, sugiere que la proteína láctea, en una cantidad de 14-40 g/d, puede aumentar significativamente el área muscular del brazo en adultos mayores (0,13 kg) pero no observo un efecto clínico significativo sobre la fuerza muscular de la mano y la prensa de piernas¹⁰. Otro incluye 10 estudios en adultos mayores y encuentra un efecto positivo de la proteína láctea junto con ejercicio de resistencia, sobre el aumento de masa magra. Algún estudio también en adultos sanos indica que la ingesta de proteínas de 1,6 g/kg/d, mejora el entrenamiento de resistencia induciendo ganancia de masa y fuerza muscular¹¹. Contrariamente a estos resultados

otros estudios encontraron que la suplementación con proteína láctea¹², o leche hidrolizada¹³ no tuvo efectos beneficiosos significativos sobre la masa muscular.

Un metaanálisis ha sugerido que la proteína de suero de leche, en comparación con la leche y proteína de soja, es mejor para favorecer la síntesis de proteínas musculares debido a su alto contenido de leucina¹⁴. Esta diferencia en el contenido de leucina podría tener una influencia importante como mediador en el mantenimiento y posiblemente en el aumento de la masa muscular, porque la leucina es capaz de estimular la activación de proteínas que regulan la síntesis de proteína muscular¹⁵. Otro estudio que apoya esta hipótesis es el de Park et al.¹⁶ con dosis altas de leucina, con una ingesta basal de (2,9-3,1 g/d), añadiéndole una suplementación de 3,1-4,3 g/d.

Además del tipo de proteína, se cree que es el incremento sobre la ingesta habitual lo que podría afectar las ganancias de masa muscular y se ha señalado la que es necesario alcanzar un incremento mínimo de 0,4 g/kg en mayores, para lograr este objetivo¹⁷. En los estudios de Smoliner et al.¹³ y Tieland et al.¹², con 1,3-1,4 g/kg/d de proteína de leche, no mejoró la masa muscular, posiblemente porque la desviación sobre la ingesta basal fue inferior a este umbral de 0,4 g/kg/d, aunque el aporte basal de proteínas fuese de 1,0-1,1 g/kg/d. En el estudio de Park et al.¹⁶, los participantes en el grupo de proteína de 1,5 g/kg/d, el incremento fue mayor de 0,7 g/kg/d, sobre una ingesta basal de 0,8 g/kg/d, y sin embargo, en el grupo de 1,2 g de proteína, no se alcanzó este umbral de incremento mínimo de 0,4 g/kg/d, lo que podría haber afectado al resultado diferente observado entre grupos.

Muchos de estos estudios presentan limitaciones para poder aplicar sus resultados debido a su heterogeneidad, y sobre todo por el hecho que la mayoría combinan los suplementos de proteínas con ejercicio de resistencia, pero aun con esa limitación, podemos concluir que hay evidencias suficientes de que en los adultos mayores sanos, la suplementación con módulos de proteínas puede ser efectiva a corto plazo cuando otros estímulos anabólicos son mínimos, es decir, con bajas ingestas totales de proteínas y bajos niveles de actividad física, pero queda por investigar su efecto en estudios de intervención a más largo plazo.

>> MÓDULOS PROTEICOS EN ADULTOS CON SARCOPENIA

Aún se desconocen con exactitud las dosis de proteína por ingesta suficientes para generar anabolismo en personas en riesgo de desnutrición y sarcopenia. La ingesta insuficiente de proteínas dietéticas es un conocido factor causal de sarcopenia, por este motivo en un esfuerzo por prevenir la sarcopenia y mantener la función física y la salud, en 2013 y 2014, grandes grupos internacionales de expertos publicaron consensos para aumentar las recomendaciones de 1,0 a 1,2 g/kg/día para individuos sanos, 1,2 g/kg/día para individuos activos, y 1,2-1,5 g/kg/día para las personas con enfermedades crónicas o agudas (excepto renales) por encima de la IDR de 0,83 g/kg/día¹⁸.

Puede que haya diferencia en los resultados en la masa muscular según se trate de ancianos sanos o sarcopénicos frágiles. Los estudios epidemiológicos han demostrado que la ingesta de proteínas se asocia positivamente con la masa muscular esquelética apendicular en los ancianos⁷³. Sin embargo, otros 3 ensayos clínicos no mostraron efectos beneficiosos de la suplementación con proteínas en la masa muscular en sujetos ancianos frágiles o sarcopénicos¹².

También se han analizado los resultados en la fragilidad. Estudios epidemiológicos¹⁹ y ensayos clínicos^{12,20} han sugerido que la suplementación con proteínas mejoró significativamente la fragilidad física en los ancianos. Además, los ensayos con ejercicio y suplementación mejoraron la puntuación de fragilidad^{21,22} y la fragilidad física en ancianos frágiles²³ y en una población de ancianos sarcopénicos²⁴. Por otro lado un metaanálisis de 19 estudios aleatorios, en ancianos con riesgo de sarcopenia o fragilidad, con proteína y ejercicio, encuentra una mejoría en masa magra, masa muscular fuerza muscular y capacidad de caminar²⁵.

Los cambios en el rendimiento físico se observan generalmente antes de que sean evidentes los cambios medibles en la masa muscular²⁶. Y se ha descrito que ancianos prefrágiles y en riesgo de desnutrición, experimentaron mejoría en algunos aspectos del rendimiento físico, como la velocidad de la marcha, más allá de la ganancia significativa en la masa muscular, con aportes de 1,5 g de proteína/kg/d en comparación con 0,8 g/kg/d

proteína. Consistente con el estudio de Park et al.¹⁶, otros ensayos clínicos previos que utilizaron suplementos proteicos también observaron aumentos significativos en las puntuaciones funcionales con SPPB en ancianos frágiles¹² y *test Up and Go* en pacientes con sarcopenia²⁷.

También hay estudios que no encuentran resultados funcionales positivos. Así la suplementación con hidrolizados¹³ no mejoró la fragilidad en ancianos frágiles y sarcopénicos, aunque es posible que un factor de confusión sea la ingesta energética que no fue monitorizada en ese estudio.

La falta general del efecto de los suplementos proteicos en diferentes estudios podría deberse al tipo, dosis, y el momento de ingesta los suplementos, así como el grado cumplimiento, el perfil de la población estudiada o a cambios en la ingesta de energía también asociados con la fragilidad¹⁹. Con las evidencias disponibles y las limitaciones mencionadas, se puede afirmar que los efectos beneficiosos de los suplementos proteicos sobre la función física aparecen especialmente en individuos frágiles y desnutridos o en riesgo de desnutrición.

>>OBESIDAD

En pacientes obesos se ha utilizado la proteína en polvo durante y después de la pérdida de peso. Durante la pérdida de peso no todas las intervenciones dietéticas a largo plazo con dieta hipocalórica junto con aumento de proteínas han demostrado mejoras en la pérdida de peso o la composición corporal. En la mayoría de las intervenciones, la fuente de proteína dietética normalmente no se describe o proviene de fuentes mixtas. La fuente de proteínas podría ser importante para entender el éxito o fracaso de estas intervenciones^{28,29}. En estudios experimentales la leucina activa la sirtuína 1 de los mamíferos, y sinergiza con otros activadores de la vía de la proteína quinasa / óxido nítrico para modular el metabolismo energético, y se ha propuesto su utilización en obesidad para reducir la insulínresistencia³⁰.

Basándose en estos datos experimentales, se ha propuesto una ingesta alta de proteínas con alto contenido en leucina (suero lácteo) para reducir el efecto adverso que tiene la pérdida de peso sobre la masa muscular, y existen algunos estu-

dios que apoyan esta hipótesis³¹. En un ensayo clínico aleatorizado y controlado en 90 adultos con sobrepeso y obesidad se evaluó el efecto de la suplementación con proteína de suero lácteo, soja, o una cantidad isocalórica de carbohidratos, y se encontró que en el grupo proteína de suero, el peso corporal y la masa grasa fueron menores en 1,8 kg y 2,3 kg y la circunferencia de la cintura menor, aunque no hubo diferencia en la masa magra. Verreijen et al.³² en 80 mujeres en un ensayo controlado aleatorio doble ciego, con un suplemento enriquecido con proteína de suero de leche alta en leucina y vitamina D, durante un programa de pérdida de peso de 13 semanas con dieta hipocalórica y entrenamiento de resistencia, encuentra que la preservación de la masa muscular apendicular fue mayor en el grupo de intervención. Pero la mayor ingesta de proteínas en el grupo de intervención 1,11-0,28 g/kg/d que en el grupo control 0,85-0,24 g/kg/d, pudo afectar el resultado. Smith et al.³³ en un estudio aleatorio en 70 mujeres posmenopáusicas encuentra que después de una pérdida de peso del 10%, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la pérdida de masa muscular en los dos grupos, y la pérdida total fue pequeña en ambos grupos (5,5% a 0,8% y 4,5% a 0,7%, respectivamente).

Aunque se ha propuesto la suplementación con proteína de suero lácteo durante la pérdida de peso inducida por la dieta, la mayoría de estudios no han encontrado efectos terapéuticos clínicamente importantes sobre la masa muscular o la fuerza.

Las dietas altas en proteínas aumentan la pérdida de peso durante la fase de restricción de energía, pero hay dudas de su efectividad en la fase posterior de mantenimiento del peso perdido. Mientras que un meta-análisis de dietas hipocalóricas, con 6 estudios, mostró que suplementación en fase de mantenimiento (rango: 18-30% de energía) produjo 1,5 kg menos de recuperación de peso, en comparación con dietas de menor ingesta proteica (rango: 10-15% de energía)²⁸. Pero por el contrario según un estudio controlado doble ciego sobre 151 pacientes, la suplementación con 45-48 g/d, de soja o proteína de suero lácteo, en 3 dosis/d durante 8 semanas, no tuvo mejores resultados que el control con aporte normal de proteína 0,8-1 g/g/d³⁴.

>> CIRUGÍA BARIÁTRICA

Dado que los pacientes intervenidos están expuestos a una deficiencia de proteínas y sus complicaciones, a menudo se les aconseja utilizar suplementos proteicos para alcanzar los objetivos de ingesta proteica diaria que en ellos son mucho más elevados que en la población sin obesidad. Aunque todos los aminoácidos esenciales se encuentran en estos suplementos, en la mayoría de los casos, se recomienda proteína de suero lácteo debido a su alto contenido en aminoácidos de cadena ramificada, necesarios en la etapa de pérdida de peso^{35,36}. Además de aplicarse con este objetivo, se ha sugerido que la suplementación con proteínas de suero lácteo después de la cirugía bariátrica³¹, tendría un efecto beneficioso mejorando la pérdida de masa grasa corporal y reduciendo la pérdida de masa magra, pero solo algún estudio con reducido tamaño muestral de 20 pacientes así lo sugiere³⁷.

Es frecuente que tras la cirugía aparezca dificultad para la ingesta de algunos alimentos proteicos fibrosos como la carne o pescado, por lo que para poder alcanzar los requerimientos proteicos se recomienda aumentar la ingesta de huevo o derivados lácteos con una textura más adecuada y mejor tolerancia. Cuando se tiene intolerancia a lactosa u otra limitación para la ingesta de lácteos es difícil realizar una ingesta proteica suficiente y en estos casos se debe recurrir a los módulos proteicos, especialmente en casos de cirugía malabsortiva³⁵.

>> ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada es frecuente la desnutrición, consecuencia de la pérdida de apetito, reducción de la ingesta de nutrientes y pérdida de masa corporal magra, por aumento de catabolismo. En la fase de diálisis aumentan más los requerimientos proteicos, y es un planteamiento nutricional aceptado la prevención y el tratamiento de la desnutrición, con la administración durante la sesión de hemodiálisis de formulaciones orales hiperproteicas.

Liu et al.³⁸, en una revisión sistemática con 15 artículos sobre 589 pacientes con hemodiálisis y diálisis peritoneal, estudian el efecto sobre el estado

nutricional y solo encuentra evidencia de muy baja calidad que sugiere que los suplementos de energía a corto plazo o de proteínas/aminoácidos pueden mejorar el estado nutricional aumentando los niveles séricos de albúmina y el IMC. Un estudio posterior en 74 pacientes en diálisis peritoneal encuentra una mejoría en el peso y IMC, pero no en la masa muscular³⁹. Otros estudios centrados en el objetivo de mejoría funcional no encontraron resultados positivos. Así ocurre en un ensayo controlado aleatorizado (IHOPE) en 138 pacientes, que no encuentra resultados favorables después de 1 año de entrenamiento con ejercicio de resistencia y un suplemento proteico oral (30 g proteína de suero lácteo), 3 d/semana, aunque hubo tendencia a mejorar algunas medidas secundarias de la función física y la fuerza en los grupos de proteínas y proteínas más ejercicio, no alcanzaron significación estadística⁴⁰.

En cambio otros estudios enfocados a reducción de mortalidad, sí que han encontrado diferencias, como una revisión sistemática en la que las tasas de mortalidad en 4.289 pacientes fueron del 37,3% frente al 30,9% con suplemento de proteína⁴¹. Igualmente un estudio observacional controlado en 6.453 pacientes de 101 centros de hemodiálisis, observó que el suplemento nutricional oral o la proteína oral se asoció con una reducción del 29% en el riesgo de mortalidad por todas las causas (HR: 0,71; IC 95%: 0,58-0,86)⁴².

En conclusión, el paciente con ERC en hemodiálisis o diálisis peritoneal, los suplementos de proteína reducen la mortalidad, pero hay dudas en cuanto a su eficacia para la mejora de parámetros funcionales.

>> VENTAJAS E INCONVENIENTES DE LOS MÓDULOS

Cuando se precisa únicamente un mayor aporte proteico, los suplementos de proteína en polvo presentan algunas ventajas sobre los suplementos nutricionales orales hiperproteicos de fórmula enteral completa, que se resumen en la tabla III, pero principalmente la diferencia es la mejor tolerancia y aceptación, y que sus costes son inferiores en un 50%, para igual aporte proteico, comparado con la fórmula enteral completa, lo que hace que debamos de considerar su aplicación cuando concurren las circunstancias señaladas. El principal in-

TABLA III. VENTAJAS DE LOS MÓDULOS DE PROTEÍNA EN POLVO SOBRE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES ORALES

- Mejor cumplimiento terapéutico
- Más flexibilidad en la individualización de la dosis
- Se pueden mezclar con los alimentos sin alterar su sabor
- Mantienen el aspecto social de la comida
- Permiten mayor restricción hídrica
- No producen sensación de plenitud
- Menor coste

conveniente de los módulos es la necesidad de un ajuste cuidadoso de la dieta, para no incurrir en déficit calórico, de micronutrientes y minerales.

>> SUPLEMENTACIÓN DE LA NUTRICIÓN ENTERAL

Los requerimientos de proteínas son absolutos e independientes de los de energía, por lo que el ajuste de ambos, puede ser difícil de conciliar en algunas ocasiones a pesar de que dispongamos de una gran diversidad de fórmulas enterales que cubran un rango muy amplio de ratio Kcal/g de N que puede ir desde 45 a 123².

Los pacientes con mayor riesgo de déficit de proteínas, de micronutrientes o por el contrario de sobrecarga de energía al recibir una única fórmula de NE, son aquellos que tienen necesidades de energía relativamente bajas debido a su pequeño tamaño corporal, o que tienen programado un soporte nutricional hipocalórico pero hiperproteico como es el caso de los obesos, o que van a recibir aportes nutricionales significativos de energía por una vía diferente de la NE, como ocurre en pacientes hospitalizados con sueros glucosados, hemodiafiltración, diálisis peritoneal, o perfusión de propofol. En este último caso y en el contexto de pacientes de UCI, según un estudio sobre cumplimientos de directrices internacionales de las pautas de aporte proteico, para cumplir estas en al menos en un 90%, habría que aumentar el uso de suplementos de proteína entre un 53 y un 94%².

La fórmula única de NE y los suplementos de proteína son instrumentos complementarios incluso cuando se dispone de una amplia variedad de fórmulas, ya que puede lograrse una mayor

TABLA IV. DIFERENCIAS DE COMPOSICIÓN ENTRE MÓDULO DE PROTEÍNA EN POLVO Y SUPLEMENTO NUTRICIONAL ORAL

Unidad	Formula Enteral Hipercalórica Hiperproteica	Módulo de proteína de suero lácteo 20 g
Volumen/ peso	200-220 ml/ 220 g	20g
Energía (Kcal)	300-400	78
Proteína g (%VCT)	15-20 (18-24%)	18 (92%)
Leu (g)	1,4-1,8	2,0
Ile (g)	0,7-1	1,3
Val (g)	0,8-1,1	1,2
Fuente proteína	Mezcla/ variable	100% lactosuero
Vitaminas	Completa	—
Calcio mg	250-499	20
Fosforo mg	200-260	40
Sodio mg	300-330	100
Potasio mg	500-594	200

flexibilidad en el ajuste individual. Los inconvenientes son que conlleva una mayor complejidad de la preparación y manipulación, posibles problemas de compatibilidad con la fórmula, mayor sobrecarga de trabajo para el personal de enfermería, riesgos potenciales de errores de dosificación y también de contaminación bacteriana de la NE. Su composición difiere no solo en contenido proteico (tabla IV) y su empleo debe estar bien justificado por una desviación importante entre los requerimientos programados y las posibilidades que nos ofrece la fórmula de Nutrición Enteral. Para evitar complicaciones una pauta práctica es administrar el suplemento proteico, de forma independiente de la fórmula 2 o 3 veces al día, aunque no existen recomendaciones a este respecto en la literatura.

>> SUPLEMENTOS DE AMINOÁCIDOS

Leucina

Martínez Arnau et al.⁴³ realizan una revisión sistemática sobre efecto de la leucina o la proteína enri-

quecida con leucina en el tratamiento de la sarcopenia, pero solo 13 de estos estudios se basaron en ensayos aleatorizados y controlados con placebo. En términos generales, los resultados publicados muestran que la administración de leucina o proteínas enriquecidas con leucina (rango 1,2-6 g de leucina/día) es bien tolerada y mejora significativamente la sarcopenia en personas de edad avanzada, principalmente mejorando la masa muscular magra, pero hay que tener en cuenta que la mayoría de los protocolos también incluyen la coadministración de vitamina D, lo que podría afectar al resultado. El efecto de la fuerza muscular en cambio mostró resultados dispares, y el efecto sobre el rendimiento físico ha sido poco estudiado.

En una revisión sistemática sobre 16 estudios, con 999 sujetos, se describe que en comparación con los grupos de control, la suplementación con leucina aumentó significativamente la masa corporal magra con diferencias medias de 0,99 kg e IMC con diferencias medias de 0,33 kg/m². La suplementación con leucina resultó ser más eficaz en el subgrupo de participantes del estudio con sarcopenia manifiesta⁴⁴.

En el estudio PROVIDE, multicéntrico, aleatorio controlado, doble ciego, sobre 380 ancianos sarcopénicos independientes, con un suplemento nutricional enriquecido en leucina y Vitamina D contra un placebo isocalórico, durante 12 semanas, se describe una mejora funcional en el *Up and Go Test* y una ganancia de masa muscular apendicular (DEXA) de 0,17 kg lo que sugiere que los suplementos por si solos podrían beneficiar a pacientes geriátricos especialmente los que no hacen ejercicio⁴⁵.

Por tanto, la suplementación con leucina puede ejercer efectos beneficiosos sobre la masa corporal magra en personas mayores con sarcopenia, pero no sobre la fuerza muscular.

Glutamina

Sobre el uso de glutamina oral en pacientes oncológicos la indicación con mayor evidencia de uso es la prevención de mucositis por radioterapia en cáncer de cabeza cuello. El Grupo de Estudio de Mucositis (MSG) de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en el Cáncer/Sociedad Internacional de Oncología Oral (MASCC/ISOO) ha publicado pautas de práctica clínica

para la prevención de mucositis oral. En la última de 2014⁴⁶ indican que la glutamina en dosis de 10–30 g/día, aplicada a lo largo del tratamiento de RT-QT, puede ser eficaz. Las nuevas guías que están siendo revisadas en 2020 posiblemente incluyan algunos estudios publicados en los 2 últimos años, que apoyan su uso en esta indicación, como el estudio de Pachón-Ibáñez et al.⁴⁷, sobre 262 pacientes, y 2 revisiones sistemáticas^{48,49}, que hacen una recomendación de uso con evidencia de clase II, así como una reunión de consenso de 2016 que viene a confirmar los efectos favorables descritos por dos estudios aleatorizados y controlados^{50,51}. Uno con 10 g de glutamina oral, 3 veces/día, durante todo el curso del tratamiento concomitante con RT-QT, que observa que a lo largo de las 6 semanas de tratamiento, se redujo significativamente la gravedad de la mucositis y el dolor asociado⁵¹. En el otro con dosis de 10 g de glutamina oral 2 horas antes de RT, comenzando en la primera sesión RT y continuando a lo largo del curso de esta, también redujo significativamente la gravedad y duración de mucositis⁵⁰.

Por el contrario dos estudios aleatorizados controlados doble ciego, no han encontrado un efecto significativo. El primero en 46 pacientes, que recibieron 5 g de glutamina, 3 veces al día, desde 7 días antes de la RT⁵², el segundo en 50 pacientes que recibieron 10 g de glutamina, 3 veces/día, en el que aunque hubo una tendencia hacia la mejoría de síntomas no se alcanzó significación estadística⁵³.

En paciente críticos se ha sugerido que tiene una influencia beneficiosa en los resultados clínicos. En un metaanálisis que incluye 11 estudios sobre 1.079 pacientes, aunque no se observaron efectos beneficiosos en mortalidad, infecciones o estancia en UCI, si que se describe una reducción significativa de la estancia hospitalaria de 4,7 días, y por otra parte en quemados se sugiere que puede haber un beneficio significativo en mortalidad y reducción de estancia⁵⁴.

Otras indicaciones de su uso con menos evidencia son el síndrome del intestino irritable post infeccioso, para lo que algún estudio aislado sugiere su utilidad. Así un estudio controlado doble ciego en 96 pacientes, con dosis de 5 g/día durante 8 semanas, encuentra una reducción de síntomas del 50% en (79,6%) vs (5,8%)⁵⁵. Por último dentro de otros campos de tratamiento se ha sugerido que la glutamina puede afectar a la

microbiota intestinal a través de diferentes mecanismos⁵⁶ y se investigan nuevas aplicaciones para este aminoácido.

Por tanto se propone la glutamina enteral en dos situaciones concretas, en paciente críticos y en pacientes con cáncer para la prevención de mucositis por RT, pero solo en caso de pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Arginina

Son tres las situaciones en que se propone la suplementación de l-arginina: como hipolipemiente, en la reducción de complicaciones en cirugía y para mejora de la cicatrización de heridas.

En cuanto a su efecto en el perfil lipídico, dos metaanálisis recientes encuentran resultados similares. El primero que incluye 12 estudios concluye que puede reducir significativamente los niveles de triglicéridos, pero sin pruebas suficientes para apoyar sus efecto en la reducción de colesterol⁵⁷, y otro que encontró un efecto con significación estadística, pero con escasa reducción en los niveles de triglicéridos y otros parámetros inflamatorios⁵⁸.

En cirugía se ha propuesto su uso para la reducción de complicaciones, pero formando parte de fórmulas enterales inmunomoduladoras, siendo efectiva según una Revisión Cochrane, para la reducción de fistulas en cirugía de cabeza y cuello⁵⁹. En cuanto a la dosis a utilizar, también en cirugía de cabeza y cuello, De Luis et al. encuentra estos mismos resultados cuando se administran dosis altas de 18 g/d de arginina⁶⁰. No se han encontrado estos resultados en otros tipo de cirugía, así un estudio aleatorizado sobre 61 pacientes quirúrgicos, que recibieron una formula enteral con HMB/Arg/Gln vs placebo, no encontró diferencia en las complicaciones de la herida, que fue del 20% en ambos grupos⁶¹.

En el contexto de Nutrición Enteral en pacientes críticos se ha sugerido un efecto de la arginina en la reducción de complicaciones infecciosas, proponiéndose como componente de fórmulas enterales con inmunonutrientes en algunos grupos como pacientes traumatizados y quirúrgicos, sin embargo siguen siendo controvertidos sus efectos en pacientes sépticos por haberse informado en otros estudios de un aumento de la mortalidad⁶².

En el tratamiento de las úlceras por presión, un metaanálisis que incluye solo 3 estudios, propone la suplementación de arginina como componente de fórmulas enterales junto con zinc y antioxidantes durante 8 semanas, encontrándose una mayor proporción de participantes con una reducción del 40% o más en el tamaño de la úlcera⁶³.

Por tanto, la arginina ha demostrado ser efectiva para reducir complicaciones, pero formando parte de fórmulas inmunomoduladoras utilizadas en pacientes críticos no sépticos, y en cirugía de cabeza y cuello, siendo menor la evidencia para su utilización en otras situaciones.

Triptófano

El triptófano se ha utilizado como suplemento dietético en los últimos 50 años, sugiriéndose que puede mejorar el estado de ánimo y el sueño⁶⁴. Se ha probado su seguridad con dosis de 1 a 5 g/d, aunque solo se ha estudiado durante periodos breves de tiempo de 6 semanas⁶⁵.

Por otra parte se investigan otras aplicaciones terapéuticas basándose en sus efectos biológicos conocidos como aumentar la producción de serotonina en el intestino, los niveles de serotonina en sangre, estimular la producción de melatonina (un metabolito de triptófano), y el metabolismo del triptófano a través de la vía de la kynurenina, y posiblemente estimular la producción de metabolitos de triptófano en el microbioma intestinal. Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo, durante 6 semanas con una combinación de 3,0 g de glicina y 0,2 g de triptófano/día, en condiciones de hiperuricemia leve, confirma sus efectos con una ligera de reducción de ácido úrico sérico (de 7,1 mg/dL a 6,7 mg/dL, relacionándose con el aumento de la solubilidad del ácido úrico causado por la reducción el pH urinario por la mezcla de aminoácidos⁶⁶. En general y con bajo nivel de evidencia se usa como antidepresivo e inductor del sueño.

Aminoácidos esenciales (AAE)

La aminoácidos esenciales (tabla V), se han aplicado para mejorar la fuerza muscular y función física en situaciones de desnutrición, o fragilidad. Un metaanálisis, con 39 estudios sobre 4.274 pacientes sugiere que los suplementos de proteínas y AAE pueden mejorar la masa libre de grasa, la fuerza

TABLA V. CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

Indispensables (AAE)	No indispensables	Condionalmente indispensables	De cadena ramificada (BCAA)
Histidina	Alanina	Arginina	Isoleucina
Isoleucina	Aspártico, ácido	Cisteína	Leucina
Leucina	Asparagina	Glutamina	Valina
Lisina	Arginina	Glicina	
Metionina	Cisteína	Prolina	
Fenilalanina	Glutámico, ácido	Tirosina	
Treonina	Glutamina		
Triptófano	Glicina		
Valina	Prolina		
	Serina		
	Tirosina		

Adaptado de Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). National Academy of Sciences.

muscular y la función física, que los que se benefician más son los ancianos desnutridos, y que los AAE son los suplementos más eficaces, pero que sin ejercicio de rehabilitación sus beneficios son poco relevantes¹. También se han encontrado resultados positivos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva⁶⁷, o en EPOC⁵. Otros estudios sugieren estos mismos resultados pero su combinación con Vitamina D y creatina⁶⁸ o arginina⁶⁹ interfiere en la interpretación de los resultados.

Aminoácidos ramificados (BCAA)

La leucina, isoleucina y valina ha sido utilizados en esteatohepatitis no alcohólica⁷⁰ hepatitis crónica⁶⁹ y cirrosis hepática y han mostrado resultados positivos en relación con mejoría de la insulinresistencia, encefalopatía hepática, sarcopenia, hepato-carcinogénesis, y complicaciones postoperatorias, asociadas con el mal pronóstico de los pacientes^{71,72}. Una revisión Cochrane actualizada en 2017 concluye que los BCAA tienen un efecto beneficioso en la prevención y tratamiento de la encefalopatía hepática, pero ningún efecto sobre la mortalidad, la calidad de vida o los parámetros nutricionales⁷³.

Aunque los BCAA se recomiendan por las Guías de Sociedades⁷⁴, hay que señalar que la mayoría

de estudios que los apoyan han sido realizados en Japón, y que en la práctica clínica hay factores que limitan su administración a largo plazo como son la baja la adherencia terapéutica por su palatabilidad y su elevado coste.

Hidroxi-metilbutirato (HMB)

El HMB es un metabolito derivado de la leucina y su alfa-cetoácido muy utilizado desde hace años como ergogénico por los atletas, por lo general combinado con ejercicio, para aumentar la masa muscular y la fuerza. Algunos estudios han explorado su papel en enfermedades crónicas asociadas con el desgaste muscular (cáncer, EPOC, SIDA) pero sobre todo ha sido utilizado en el manejo de la sarcopenia en las personas mayores.

Aunque se puede sintetizar endógenamente a partir de leucina, habría que ingerir diariamente más de 600 g de alimentos protéticos altos en leucina para conseguir una dosis efectiva de HMB, y como esto es difícil de conseguir, se ha propuesto su administración como suplemento nutricional, siendo la dosis recomendada de 3 g/d, sin haberse descrito efectos adversos⁷⁵. De Luis et al. en un estudio en ancianos con pérdida de peso que reciben un suplemento de HMB combinado con Vit D, encuentra que la dosis efectiva para au-

mentar la masa magra por encima de 2 kg y mejorar la fuerza muscular, es de $2,79 \pm 1,1$ g diarios de HMB, durante 12 semanas⁷⁶.

Un pequeño número de estudios han demostrado aumentos en la masa magra y en algunos parámetros de función muscular y rendimiento físico en personas mayores con o sin ejercicio de resistencia, y también la preservación de la masa muscular durante el reposo en cama. Hay dos revisiones sistemáticas recientes que apoyan estos resultados con HMB solo o como parte de una fórmula, la primera en sujetos entrenados, no entrenados o ancianos sanos, con 15 estudios sobre 2.137 pacientes⁷⁷, y otra específica en ancianos frágiles con sarcopenia, con 203 casos⁷⁸.

>>CONCLUSIONES

La fórmulas completas de NE y los módulos de proteína son instrumentos complementarios incluso cuando se dispone de una amplia variedad de fórmulas enterales, ya que con ellos puede lograrse una mayor flexibilidad en el ajuste individual de los requerimientos proteicos, especialmente si tenemos en cuenta las últimas recomendaciones que sugieren aportes proteicos considerablemente elevados, muy por encima de las IDR.

Los pacientes que más se pueden beneficiar de estos módulos son aquellos que tienen necesidades de energía relativamente bajas debido a su pequeño tamaño corporal, y los que precisan un soporte nutricional hipocalórico pero hiperproteico, como es el caso de los pacientes obesos.

Con la amplia gama de suplementos proteicos modulares disponibles, es importante elegir un producto que tenga un mecanismo de acción apropiado para satisfacer las necesidades de cada paciente, considerando su digestibilidad

y valor biológico. En este sentido la proteína de suero lácteo alta en leucina, los AAE, y el HMB parecen tener alguna ventaja en situaciones de sarcopenia especialmente en individuos frágiles y desnutridos, debiendo de ser cuidadosos en ajustar la dosis total de proteína aportada, y mantener una ingesta calórica suficiente, ya que el no tener en cuenta están premisas reducirá su efectividad. Además del tipo de proteína, puede ser importante que el incremento aplicado sobre la ingesta habitual, sea relevante si queremos conseguir una ganancia de masa muscular, para esto la dosis habitual de módulo de proteína será de al menos 30-40 g al día.

Cuando se precisa únicamente un mayor aporte proteico, los suplementos de proteína en polvo presentan algunas ventajas sobre los suplementos nutricionales orales principalmente por su mejor tolerancia, mayor aceptación al mantener el aspecto social de la comida y tener un coste inferior. Son especialmente útiles para enriquecer la dieta sobre todo cuando las modificaciones de la dieta y la adaptación del menú individual son más difíciles de llevar a la práctica como ocurre en pacientes institucionalizados, ancianos o en intolerancias alimentarias.

En otras situaciones en las que se precisa un aporte proteico elevado, como en enfermedad renal crónica avanzada en la fase de diálisis en la que aumentan notablemente los requerimientos proteicos, facilitan la restricción de líquidos y podrían reducir la mortalidad.

De los AA aislados con efecto farmaconutriente es la glutamina la que tiene más evidencia de aplicación, en concreto para la prevención de mucositis por RT pero solo en caso de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, y también la arginina para la prevención de fistulas en el posoperatorio de este tipo de cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cheng H, Kong J, Underwood C, et al. Systematic review and meta-analysis of the effect of protein and amino acid supplements in older adults with acute or chronic conditions. *Br J Nutr*. 2018; 119 (5): 527-42. doi:10.1017/S0007114517003816
2. Taylor S, Dumont N, Clemente R, Allan K, Downer C, Mitchell A. Critical care: Meeting protein requirements without overfeeding energy. *Clin Nutr ESPEN*. 2016; 11: e55-62. doi:10.1016/j.clnesp.2015.12.003
3. Castellanos VH, Litchford MD, Campbell WW. Modular protein supplements and their application to long-term care. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21 (5): 485-504. doi:10.1177/0115426506021005485

4. Dangin M, Boirie Y, Guillet C, Beaufriere B. Influence of the protein digestion rate on protein turnover in young and elderly subjects. *J Nutr*. 2002; 132: 3228S-33S.
5. Jonker R, Deutz NE, Erbland ML, Anderson PJ, Engelen MP. Hydrolyzed casein and whey protein meals comparably stimulate net whole-body protein synthesis in COPD patients with nutritional depletion without an additional effect of leucine co-ingestion. *Clin Nutr*. 2014; 33 (2): 211-20. doi:10.1016/j.clnu.2013.06.014
6. Pencharz PB, Elango R, Wolfe RR. Recent developments in understanding protein needs - How much and what kind should we eat? *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016; 41 (5): 577-80. doi:10.1139/apnm-2015-0549
7. Kerstetter JE, Bihuniak JD, Brindisi J, Sullivan RR, Mangano KM, Larocque S, Kotler BM, Simpson CA, Cusano AM, Gaffney-Stomberg E, et al. The effect of a whey protein supplement on bone mass in older Caucasian adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (6): 2214-22.
8. Cermak NM, de Groot LC, Saris WH, van Loon LJ. Protein supplementation augments the adaptive response of skeletal muscle to resistance-type exercise training: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012; 96 (6): 1454-64.
9. Hanach NI, McCullough F, Avery A. The impact of dairy protein intake on muscle mass, muscle strength, and physical performance in middle-aged to older adults with or without existing sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*. 2019; 10 (1): 59-69. doi:10.1093/advances/nmy065
10. Hidayat K, Chen GC, Wang Y, et al. Effects of Milk Proteins Supplementation in Older Adults Undergoing Resistance Training: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Nutr Health Aging*. 2018; 22 (2): 237-45. doi:10.1007/s12603-017-0899-y
11. Morton RW, Murphy KT, McKellar SR, Schoenfeld BJ, Henselmans M, Helms E, Aragon AA, Devries MC, Banfield L, Krieger JW, et al. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018; 52: 376-84.
12. Tieland M, van de Rest O, Dirks ML, van der Zwaluw N, Mensink M, van Loon LJ, de Groot LC. Protein supplementation improves physical performance in frail elderly people: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2012; 13 (8): 720-6.
13. Smoliner C, Norman K, Scheufele R, Hartig W, Pirlich M, Lochs H. Effects of food fortification on nutritional and functional status in frail elderly nursing home residents at risk of malnutrition. *Nutrition* 2008; 24 (11-12): 1139-44.
14. Rosenblatt M. A central limit theorem and a strong mixing condition. *Pro Natl Acad Sci USA* 1956; 42 (1): 43-7.
15. Pennings B, Boirie Y, Senden JM, Gijsen AP, Kuipers H, van Loon LJ. Whey protein stimulates postprandial muscle protein accretion more effectively than do casein and casein hydrolysate in older men. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93 (5): 997-1005.
16. Park Y, Choi JE, Hwang HS. Protein supplementation improves muscle mass and physical performance in undernourished prefrail and frail elderly subjects: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 (5): 1026-33. doi:10.1093/ajcn/nqy214
17. Moore DR, Churchward-Venne TA, Witard O, Breen L, Burd NA, Tipton KD, Phillips SM. Protein ingestion to stimulate myofibrillar protein synthesis requires greater relative protein intakes in healthy older versus younger men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70 (1): 57-62.
18. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 10-47. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.024
19. Bartali B, Frongillo EA, Bandinelli S, Lauretani F, Semba RD, Fried LP, Ferrucci L. Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61 (6): 589-93.
20. Kim CO, Lee KR. Preventive effect of protein-energy supplementation on the functional decline of frail older adults with low socioeconomic status: a community-based randomized controlled study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68 (3): 309-16.
21. Ng TP, Feng L, Nyunt MS, Feng L, Niti M, Tan BY, Chan G, Khoo SA, Chan SM, Yap P, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2015; 128 (11): 1225-36. e1.
22. Kim H, Suzuki T, Kim M, Kojima N, Ota N, Shimotoyodome A, Hase T, Hosoi E, Yoshida H. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. *PLoS One*. 2015; 10 (2): e0116256.
23. Abizanda P, Lopez MD, Garcia VP, Estrella J de D, da Silva, Gonzalez A, Vilardell NB, Torres KA. Effects of an oral nutritional supplementation plus physical exercise intervention on the physical function, nutritional status, and quality of life in frail institutionalized older adults: the ACTIVNES study. *J Am Med Dir Assoc*. 2015; 16 (5): 439.e9-16.
24. Maltais ML, Ladouceur JP, Dionne IJ. The effect of resistance training and different sources of postexercise protein supplementation on muscle mass and physical capacity in sarcopenic elderly men. *J Strength Cond Res*. 2016; 30 (6): 1680-7.

25. Liao CD, Chen HC, Huang SW, Liou TH. The role of muscle mass gain following protein supplementation plus exercise therapy in older adults with sarcopenia and frailty risks: a systematic review and meta-regression analysis of randomized trials. *Nutrients*. 2019; 11 (8):1713. Published 2019 Jul 25. doi:10.3390/nu11081713
26. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, Kritchevsky SB, Nevitt M, Schwartz AV, Simonsick EM, Tylavsky FA, Visser M, Newman AB. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61 (10): 1059-64.
27. Hannan MT, Tucker KL, Dawson-Hughes B, Cupples LA, Felson DT, Kiel DP. Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham osteoporosis study. *J Bone Miner Res*. 2000; 15 (12): 2504-12.
28. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2014; 99 (1): 14-23. doi:10.3945/ajcn.113.070052
29. van Baak MA, Mariman ECM. Dietary Strategies for Weight Loss Maintenance. *Nutrients*. 2019;11(8):1916. Published 2019 Aug 15. doi:10.3390/nu11081916
30. Zemel MB, Kolterman O, Rinella M, et al. Randomized Controlled Trial of a Leucine-Metformin-Sildenafil Combination (NS-0200) on Weight and Metabolic Parameters. *Obesity (Silver Spring)*. 2019; 27 (1): 59-67. doi:10.1002/oby.22346
31. Baer DJ, Stote KS, Paul DR, Harris GK, Rumpler WV, Clevidence BA. Whey protein but not soy protein supplementation alters body weight and composition in free-living overweight and obese adults. *J Nutr*. 2011;141(8):1489-94. doi:10.3945/jn.111.139840
32. Verreijen AM, Verlaan S, Engberink MF, Swinkels S, de Vogel-van den Bosch J, Weijs PJ. A high whey protein-, leucine-, and vitamin D-enriched supplement preserves muscle mass during intentional weight loss in obese older adults: a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101 (2): 279-86. doi:10.3945/ajcn.114.090290
33. Smith GI, Commean PK, Reeds DN, Klein S, Mittendorfer B. Effect of protein supplementation during diet-induced weight loss on muscle mass and strength: a randomized controlled study. *Obesity (Silver Spring)*. 2018; 26 (5): 854-61. doi:10.1002/oby.22169
34. Kjølbaek L, Sørensen LB, Søndergaard NB, et al. Protein supplements after weight loss do not improve weight maintenance compared with recommended dietary protein intake despite beneficial effects on appetite sensation and energy expenditure: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Am J Clin Nutr*. 2017; 106 (2): 684-97. doi:10.3945/ajcn.115.129528
35. Tabesh MR, Maleklou F, Ejtehad F, Alizadeh Z. Nutrition, physical activity, and prescription of supplements in pre- and post-bariatric surgery patients: a practical guideline [published correction appears in *Obes Surg*. 2020 Feb;30(2):793]. *Obes Surg*. 2019; 29 (10): 3385-400. doi:10.1007/s11695-019-04112-y
36. Rakvaag E, Fuglsang-Nielsen R, Bach Knudsen KE, Landberg R, Johannesson Hjelholt A, Søndergaard E, Hermansen K, Gregersen S. Whey protein combined with low dietary fiber improves lipid profile in subjects with abdominal obesity: a randomized, controlled trial. *Nutrients*. 2019 Sep 4; 11 (9): 2091. doi: 10.3390/nu11092091. PMID: 31487806
37. Schollenberger AE, Karschin J, Meile T, et al. Impact of protein supplementation after bariatric surgery: a randomized controlled double-blind pilot study. *Nutrition*. 2016; 32 (2): 186-92.
38. Liu PJ, Ma F, Wang QY, He SL. The effects of oral nutritional supplements in patients with maintenance dialysis therapy: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 2018; 13 (9): e0203706. Published 2018 Sep 13. doi:10.1371/journal.pone.0203706
39. Sahathevan S, Se CH, Ng S, et al. Clinical efficacy and feasibility of whey protein isolates supplementation in malnourished peritoneal dialysis patients: A multicenter, parallel, open-label randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 25: 68-77. doi:10.1016/j.clnesp.2018.04.002
40. Jeong JH, Biruete A, Tomayko EJ, et al. Results from the randomized controlled IHOPE trial suggest no effects of oral protein supplementation and exercise training on physical function in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2019; 96 (3): 777-86. doi:10.1016/j.kint.2019.03.018
41. Lacson E Jr, Wang W, Zebrowski B, Wingard R, Hakim RM. Outcomes associated with intradialytic oral nutritional supplements in patients undergoing maintenance hemodialysis: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60 (4): 591-600. doi:10.1053/j.ajkd.2012.04.019
42. Weiner DE, Tighiouart H, Ladik V, Meyer KB, Zager PG, Johnson DS. Oral intradialytic nutritional supplement use and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2014; 63 (2): 276-85. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.007
43. Martínez-Arnau FM, Fonfría-Vivas R, Cauli O. Beneficial Effects of Leucine Supplementation on Criteria for Sarcopenia: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019; 11 (10): 2504. Published 2019 Oct 17. doi:10.3390/nu11102504
44. Komar B, Schwingshackl L, Hoffmann G. Effects of leucine-rich protein supplements on anthropometric parameter and muscle strength in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2015; 19 (4): 437-46. doi:10.1007/s12603-014-0559-4

45. Bauer JM, Verlaan S, Bautmans I, et al. Effects of a vitamin D and leucine-enriched whey protein nutritional supplement on measures of sarcopenia in older adults, the PROVIDE study: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(9):740–747. doi:10.1016/j.jamda.2015.05.021
46. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, Elting L, Epstein J, Keefe DM, McGuire DB, Migliorati C, Nicolatou-Galitis O, Peterson DE, Raber-Durlacher JE, Sonis ST, Elad S, Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in C, International Society of Oral O MASCC / ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014. 120:1453-61.
47. Pachón Ibáñez J, Pereira Cunill JL, Osorio Gómez GF, et al. Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine. Prevención de la mucositis oral secundaria a los tratamientos antineoplásicos en el cáncer de cabeza y cuello mediante suplemento con glutamina oral. *Nutr Hosp.* 2018; 35 (2): 428-33. Published 2018 Feb 27. doi:10.20960/nh.1467
48. Yarom N, Hovan A, Bossi P, et al. Systematic review of natural and miscellaneous agents for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines-part 1: vitamins, minerals, and nutritional supplements. *Support Care Cancer.* 2019;27(10):3997-4010. doi:10.1007/s00520-019-04887-x
49. Sayles C, Hickerson SC, Bhat RR, Hall J, Garey KW, Trivedi MV. Oral glutamine in preventing treatment-related mucositis in adult patients with cancer: a systematic review. *Nutr Clin Pract.* 2016; 31 (2): 171-9. doi:10.1177/0884533615611857
50. Chattopadhyay S, Saha A, Azam M, Mukherjee A, Sur PK. Role of oral glutamine in alleviation and prevention of radiation-induced oral mucositis: a prospective randomized study. *South Asian J Cancer.* 2014; 3: 8-12.
51. Tsujimoto T, Yamamoto Y, Wasa M, Takenaka Y, Nakahara S, Takagi T, Tsugane M, Hayashi N, Maeda K, Inohara H, Uejima E, Ito T L-glutamine decreases the severity of mucositis induced by chemoradiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. *Oncol Rep.* 2015; 33: 33-9.
52. Huang CJ, Huang MY, Fang PT, et al. Randomized double-blind, placebo-controlled trial evaluating oral glutamine on radiation-induced oral mucositis and dermatitis in head and neck cancer patients. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109 (3): 606-14. doi:10.1093/ajcn/nqy329
53. López-Vaquero D, Gutiérrez-Bayard L, Rodríguez-Ruiz JA, Saldaña-Valderas M, Infante-Cossio P. Double-blind randomized study of oral glutamine on the management of radio/chemotherapy-induced mucositis and dermatitis in head and neck cancer. *Mol Clin Oncol.* 2017; 6 (6): 931-36. doi:10.3892/mco.2017.1238
54. van Zanten AR, Dhaliwal R, Garrel D, Heyland DK. Enteral glutamine supplementation in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2015; 19 (1): 294. Published 2015 Aug 18. doi:10.1186/s13054-015-1002-x
55. Zhou Q, Verne ML, Fields JZ, et al. Randomised placebo-controlled trial of dietary glutamine supplements for postinfectious irritable bowel syndrome. *Gut.* 2019; 68 (6): 996-1002. doi:10.1136/gutjnl-2017-315136
56. Perna S, Alalwan TA, Alaali Z, et al. The Role of Glutamine in the Complex Interaction between Gut Microbiota and Health: A Narrative Review. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (20): 5232. Published 2019 Oct 22. doi:10.3390/ijms20205232
57. Hadi A, Arab A, Moradi S, Pantovic A, Clark CCT, Ghaedi E. The effect of l-arginine supplementation on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr.* 2019; 122 (9): 1021-32. doi:10.1017/S0007114519001855
58. Sepandi M, Abbaszadeh S, Qobady S, Taghdir M. Effect of L-Arginine supplementation on lipid profiles and inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2019; 148: 104407. doi:10.1016/j.phrs.2019.104407
59. Howes N, Atkinson C, Thomas S, Lewis SJ. Immunonutrition for patients undergoing surgery for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8 (8): CD010954. Published 2018 Aug 30. doi:10.1002/14651858.CD010954.pub2
60. De Luis DA, Izaola O, Cuellar L, Terroba MC, Martin T, Aller R. Clinical and biochemical outcomes after a randomized trial with a high dose of enteral arginine formula in postsurgical head and neck cancer patients. *Eur J Clin Nutr.* 2007; 61 (2): 200-4. doi:10.1038/sj.ejcn.1602515
61. Wada N, Kurokawa Y, Tanaka K, et al. Perioperative Nutritional Support With Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, Arginine, and Glutamine in Surgery for Abdominal Malignancies. *Wounds.* 2018; 30 (9): 251-6.
62. Rosenthal MD, Carrott PW, Patel J, Kiraly L, Martindale RG. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. *J Nutr.* 2016; 146 (12): 2594S-600S. doi:10.3945/jn.115.228544
63. Cereda E, Neyens JCL, Caccialanza R, Rondanelli M, Schols JMGA. Efficacy of a Disease-Specific Nutritional Support for Pressure Ulcer Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Health Aging.* 2017; 21 (6): 655-61. doi:10.1007/s12603-016-0822-y
64. Fernstrom JD. A Perspective on the Safety of Supplemental Tryptophan Based on Its Metabolic Fates. *J Nutr.* 2016; 146 (12): 2601S-8S. doi:10.3945/jn.115.228643
65. Hiratsuka C, Fukuwatari T, Sano M, Saito K, Sasaki S, Shibata K. Supplementing healthy women with up to 5.0 g/d of L-tryptophan has no adverse effects. *J Nutr.* 2013; 143 (6): 859-66. doi:10.3945/jn.112.173823

66. Oshima S, Shiiya S, Nakamura Y. Serum Uric Acid-Lowering Effects of Combined Glycine and Tryptophan Treatments in Subjects with Mild Hyperuricemia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Nutrients*. 2019; 11 (3): 564. Published 2019 Mar 6. doi:10.3390/nu11030564
67. Nichols S, McGregor G, Al-Mohammad A, Ali AN, Tew G, O'Doherty AF. The effect of protein and essential amino acid supplementation on muscle strength and performance in patients with chronic heart failure: a systematic review [published online ahead of print, 2019 Oct 28]. *Eur J Nutr*. 2019; 10.1007/s00394-019-02108-z. doi:10.1007/s00394-019-02108-z
68. Negro M, Perna S, Spadaccini D, et al. Effects of 12 Weeks of Essential Amino Acids (EAA)-Based Multi-Ingredient Nutritional Supplementation on Muscle Mass, Muscle Strength, Muscle Power and Fatigue in Healthy Elderly Subjects: A Randomized Controlled Double-Blind Study. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23 (5): 414-24. doi:10.1007/s12603-019-1163-4
69. Jonker R, Deutz NE, Erbland ML, Anderson PJ, Engelen MP. Effectiveness of essential amino acid supplementation in stimulating whole body net protein anabolism is comparable between COPD patients and healthy older adults. *Metabolism*. 2017; 69: 120-9. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.010
70. Miyake T, Abe M, Furukawa S, et al. Long-term branched-chain amino acid supplementation improves glucose tolerance in patients with nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis. *Intern Med*. 2012; 51: 2151-5. 10.2169/internalmedicine.51.7578
71. Takeshita Y, Takamura T, Kita Y, et al. Beneficial effect of branched-chain amino acid supplementation on glycemic control in chronic hepatitis C patients with insulin resistance: implications for type 2 diabetes. *Metabolism*. 2012; 61: 1388-94. 10.1016/j.metabol.2012.03.011
72. Tajiri K, Shimizu Y. Branched-chain amino acids in liver diseases. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2018; 3: 47. Published 2018 Jul 30. doi:10.21037/tgh.2018.07.06
73. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 5 (5): CD001939. Published 2017 May 18. doi:10.1002/14651858.CD001939.pub4
74. Kumada H, Okanoué T, Onji M, et al. Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res*. 2010; 40: 8-13. 10.1111/j.1872-034X.2009.00634.x
75. 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. doi:10.1177/0148607108322403
76. De Luis DA, Izaola O, Bachiller P, Pérez Castrillón J. Effect on Quality Of Life and handgrip strength by dynamometry of an enteral specific supplements with Beta-Hydroxy-Beta-Methylbutyrate and Vitamin D in elderly patients. *Nutr Hosp*. 2015; 32 (1): 202-7. Published 2015 Jul 1. doi:10.3305/nh.2015.32.1.9083
77. Bear DE, Langan A, Dimidi E, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate and its impact on skeletal muscle mass and physical function in clinical practice: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2019; 109 (4): 1119-1132. doi:10.1093/ajcn/nqy373
78. Oktaviana J, Zanker J, Vogrin S, Duque G. The Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on Sarcopenia and Functional Frailty in Older Persons: A Systematic Review. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23 (2): 145-150. doi:10.1007/s12603-018-1153-y