

Consumo isolado de aminoácidos de cadeia ramificada e síntese de proteína muscular em humanos: uma revisão bioquímica

Isolated branched-chain amino acid intake and muscle protein synthesis in humans: a biochemical review

Carina de Sousa Santos¹, Fabrício Expedito Lopes Nascimento²

¹ Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Diamantina, MG, Brasil.

² Instituto de Pesquisas, Ensino e Gestão em Saúde, Belo Horizonte, MG, Brasil.

DOI: 10.31744/einstein_journal/2019RB4898

RESUMO

No treinamento físico, buscam-se, além de uma dieta adequada, recursos ergogênicos que possam maximizar direta e/ou indiretamente o desempenho físico. Entre as categorias de recursos ergogênicos, o nutricional compreende a modulação da composição dietética e/ou uso de suplementação. A comercialização dos suplementos de aminoácidos de cadeia ramificada valina, leucina e isoleucina possui muita popularidade entre aqueles com alegação ergogênica. O principal marketing está na afirmação de que o consumo isolado de aminoácidos de cadeia ramificada associado ao exercício físico resistido estimula a síntese de proteína muscular. As evidências da eficácia da ingestão isolada de aminoácidos de cadeia ramificada para a hipertrofia muscular em humanos parecem equivocadas. Nesta breve revisão, apresentamos a compreensão fisiológica e bioquímica de como a ingestão de uma fonte completa de proteína e de aminoácidos de cadeia ramificada afeta o crescimento do músculo esquelético no estado pós-absortivo e pós-exercício. Mostramos também as evidências que suportam ou não a afirmação dos potenciais efeitos anabólicos na síntese de proteína muscular dos aminoácidos de cadeia ramificada quando consumidos isoladamente em humanos.

Descritores: Leucina; Valina; Isoleucina; Aminoácidos de cadeia ramificada; Hipertrofia; Músculo esquelético

ABSTRACT

Alongside a proper diet, ergogenic aids with potential direct and/or indirect physical performance enhancing effects are sought after for improved adaptation to physical training. Nutritional ergogenics include diet composition changes and/or dietary supplementation. Branched-chain amino acids valine, leucine and isoleucine are widely popular among products with ergogenic claims. Their major marketing appeal derives from allegations that branched-chain amino acids intake combined with resistance physical exercise stimulates muscle protein synthesis. Evidence supporting the efficacy of branched-chain amino acids alone for muscle hypertrophy in humans is somewhat equivocal. This brief review describes physiological and biochemical mechanisms underpinning the effects of complete protein source and branched-chain amino acid intake on skeletal muscle growth in the postabsorptive and post-exercise state. Evidence in favor of or against potential anabolic effects of isolated branched-chain amino acid intake on muscle protein synthesis in humans is also examined.

Keywords: Leucine; Valine; Isoleucine; Amino acids, branched-chain; Hypertrophy; Muscle, skeletal

Como citar este artigo:

Santos CS, Nascimento FE. Consumo isolado de aminoácidos de cadeia ramificada e síntese de proteína muscular em humanos: uma revisão bioquímica. *einstein* (São Paulo). 2019;17(3):eRB4898. http://dx.doi.org/10.31744/einstein_journal/2019RB4898

Autor correspondente:

Carina de Sousa Santos
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri
Rodovia MGT 367, km 583, 5.000 – Alto da Jacuba
CEP: 39100-000 – Diamantina, MG, Brasil
Tel.: (38) 3532-1200
E-mail: carina.sousasantos@gmail.com

Data de submissão:

17/12/2018

Data de aceite:

30/5/2019

Copyright 2019



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

Para aprimorar as adaptações do treinamento físico, buscam-se, além de uma dieta adequada, recursos ergogênicos, que possam, direta e/ou indiretamente, maximizar o desempenho físico, por meio da produção e eficiência da utilização de energia, da recuperação das sessões de exercício, da melhora da composição corporal e da maior resistência à fadiga periférica e central. Entre as categorias de recursos ergogênicos, o nutricional compreende a modulação da composição dietética e/ou uso de suplementação.⁽¹⁾

A *International Society of Sports Nutrition* (ISSN) considera um suplemento como ergogênico quando a ciência básica por trás da sua alegação possui lógica teórica; é legal e seguro, e há um número grande de evidências sólidas que apoiam e suportam a eficácia de alegação ergogênica.⁽²⁾

A comercialização dos aminoácidos de cadeia ramificada (BCAA - *branched-chain amino acids*) possui muita popularidade entre os suplementos com alegação ergogênica. O principal marketing está na afirmação de que o consumo isolado de BCAA associado ao exercício físico resistido estimula a síntese de proteína muscular. A alegação de que a síntese de proteína muscular é estimulada pelos BCAA tem mais de 35 anos, tendo sido baseada em estudos em modelo celular e animal, que demonstraram aumento da sinalização intracelular de vias anabólicas em resposta a estes.⁽³⁾ No entanto, as evidências da eficácia da ingestão isolada de BCAA para a hipertrofia muscular em humanos são equivocadas.

Assim, da perspectiva da bioquímica básica, o objetivo deste trabalho é revisar a síntese de proteína muscular, no estado pós-absortivo e pós-exercício físico resistido, e as evidências que suportam ou não a afirmação dos potenciais efeitos anabólicos dos BCAA na síntese, quando consumidos isoladamente em humanos. Foi conduzida uma busca eletrônica nas bases de dados PubMed®, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) usando os termos *Medical Subject Headings* (MeSH) “*leucine*”, “*valine*”, “*isoleucine*”, “*branched-chain amino acids*”, “*muscle protein*” e “*exercise*”. Uma pesquisa secundária foi realizada por meio da leitura das listas de referência dos artigos.

Síntese de proteína muscular

As proteínas são formadas por 20 aminoácidos (AA) unidos por ligações peptídicas que se combinam em diferentes formas e quantidades. Dos 20 AA, 9 são considerados AA essenciais (EAA - *essential amino acids*), o que significa que não podem ser sintetizados pelo corpo, devendo ser obtidos pela dieta. Os BCAA leucina,

isoleucina e valina são três dos nove EAA e representam quase 50% do total de EAA em proteínas musculares. Os 11 AA restantes são considerados não essenciais (NEAA - *nonessential amino acids*), pois podem ser sintetizados no corpo.^(4,5)

Em indivíduos saudáveis e com apropriada mobilidade, as proteínas do músculo esquelético são mantidas por um equilíbrio dinâmico entre degradação e síntese de novas proteínas. No estado pós-absortivo (jejum), a degradação de proteína muscular excede a síntese, levando à perda líquida de proteínas. No estado pós-prandial, a síntese excede a degradação, pois a ingestão de alguns nutrientes, como proteínas e carboidratos, estimula a síntese de proteína muscular e aumenta a liberação de insulina, que suprime a degradação.⁽⁶⁾ Assim, a hipertrofia muscular só acontece quando o balanço líquido de proteínas for positivo (quando a síntese de proteína muscular exceder a degradação de proteína muscular).

Os dois principais determinantes da síntese de proteína muscular em indivíduos adultos são o exercício físico e a disponibilidade de nutrientes.^(7,8) Os efeitos anabólicos dos nutrientes são impulsionados principalmente pela transferência e pela incorporação de AA obtidos das proteínas da dieta, em proteínas do músculo esquelético.⁽⁷⁾ Mais precisamente, estes efeitos são atribuíveis aos EAA.⁽⁹⁾

Para a síntese de novas proteínas musculares, todos os EAA, juntamente dos 11 NEAA, devem estar presentes em quantidades adequadas. A síntese de proteína muscular está limitada pela falta/baixa disponibilidade de qualquer EAA, ao passo que a escassez de NEAA pode ser compensada pelo aumento da produção de novo.⁽³⁾

No estado pós-prandial, aproximadamente entre 30 e 45 minutos após a ingestão de uma refeição contendo proteína (tempo médio para digestão, absorção e transporte de AA para a circulação sistêmica), a disponibilidade de EAA é aumentada, e a taxa de síntese de proteína muscular excede a de degradação de proteína muscular, produzindo um estado anabólico e atingindo um máximo entre 1,5 a 3 horas.⁽¹⁰⁾

A ativação da síntese de proteína muscular induzida por aminoacidemia é transitória. No estado pós-absortivo, após 2 a 3 horas da última refeição, se não houver nova ingestão dietética de proteína, as concentrações plasmáticas de EAA caem abaixo dos valores pós-prandiais. Nesta circunstância, a disponibilidade plasmática contínua de EAA, por conseguinte o *turnover* proteico, é mantida às custas do catabolismo das proteínas do maior reservatório corporal: a musculatura esquelética.⁽¹¹⁾ Importante ressaltar que o balanço descrito pode ser modificado diante de fatores como quantidade e qualidade da proteína, distribuição do consumo de proteínas ao longo do dia e exercício físico.

Em humanos, no estado pós-absortivo, a degradação de proteína muscular excede a síntese em torno de 30%, devido ao fato de que 25% dos EAA são liberados no plasma e captados por outros tecidos, e 5% são utilizados para oxidação dentro do próprio músculo. O restante, aproximadamente 70%, é utilizado novamente para manter a síntese de proteína muscular.⁽¹²⁾ Então, no estado pós-absortivo, a taxa de síntese sempre será menor que a de degradação de proteína muscular devido ao catabolismo das proteínas musculares, e um estado anabólico não pode ocorrer na ausência de ingestão dietética de EAA.

BCAA e síntese de proteína muscular no estado pós-absortivo

No estado pós-absortivo, a hipótese de que os BCAA isoladamente poderiam otimizar a síntese de proteína muscular está baseada no fato de que a ingestão exógena diminuiria os 30% de degradação, ao disponibilizar mais EAA para síntese – ao invés de estes serem desviados para oxidação ou liberados no plasma.⁽³⁾ Parte de toda esta popularidade é devida ao AA leucina, que, por si só, é capaz de exercer uma resposta na síntese de proteína muscular, ao ativar o complexo 1 da proteína-alvo mecanística da rapamicina (*mTORC1 - mechanistic target of rapamycin complex 1*), considerado um regulador fundamental do crescimento celular.⁽¹³⁾

O grupo de Louard et al.,^(14,15) testou esta hipótese. Os pesquisadores avaliaram em humanos, após uma noite de jejum, a infusão intravenosa de BCAA por 3 e por 16 horas, na resposta de síntese e de degradação de proteína muscular. Em ambos os protocolos de tempo, a infusão aumentou as concentrações plasmáticas de todos os três BCAA, enquanto as concentrações de outros EAA diminuíram. Também em ambos, a degradação de proteína muscular foi reduzida em quantidade similar à redução na síntese, mas o equilíbrio entre síntese e degradação continuou negativo. Assim, quando apenas três dos EAA foram consumidos isoladamente, a degradação de proteína muscular foi até amenizada, mas ainda permaneceu acima da síntese de proteína muscular, significando que o estado catabólico predominou para disponibilizar os outros EAA necessários para a síntese. Desse modo, é teoricamente impossível, para o consumo de apenas BCAA, criar um estado anabólico no qual a síntese exceda a degradação de proteína muscular.

Outro conhecimento importante é saber que a ativação de vias anabólicas de proteína e o aumento da síntese de proteína muscular são eventos dissociados. Um aumento na concentração de insulina é um potente ati-

vador das vias de sinalização anabólicas proteicas, mas isso não aumenta a síntese de proteína muscular quando há deficiência de EAA.⁽¹⁶⁾ Por outro lado, o consumo de uma pequena quantidade (3g) de EAA estimula a síntese independentemente da ativação das vias de sinalização anabólicas.⁽¹⁷⁾ Este aumento nas concentrações plasmáticas de EAA, mesmo que pequeno, não teria efeito se a síntese de proteína muscular fosse limitada pelo estado de ativação dos fatores de iniciação da via. Portanto, estes resultados demonstram que o fator limitante da síntese em humanos é a disponibilidade de todos os EAA, em oposição à ativação das vias de sinalização anabólicas.⁽³⁾

BCAA e síntese de proteína muscular pós-exercício

O exercício físico, com ênfase no tipo resistido, combinado com a ingestão de proteínas, maximiza e prolonga a estimulação da síntese de proteína muscular devido a uma sensibilidade aumentada do tecido às propriedades anabólicas dos AA por aproximadamente 24 horas após a sessão.^(8,18,19)

Churchward-Venne et al.,⁽²⁰⁾ investigaram em humanos o impacto da leucina na síntese de proteína muscular. Os participantes (homens, jovens e treinados) consumiram, após uma sessão de exercício físico resistido: uma dose de 25g de proteína do soro do leite contendo 3 g de leucina (dose suficiente para induzir estimulação máxima de síntese de proteína muscular após exercício físico resistido⁽²¹⁾) ou um quarto da dose de proteína do soro do leite enriquecida com 3 g de leucina. O estudo demonstrou que, ao longo de 1 a 3 horas após o exercício, a dose subótima de proteína do soro do leite enriquecida com leucina aumentou a síntese de proteína muscular similarmente à dose de 25g de proteína do soro do leite. No entanto, apenas a dose de 25g de proteína do soro do leite foi capaz de sustentar elevada a síntese por até 5 horas após o exercício.

O mesmo grupo de pesquisa conduziu outro estudo para investigar o potencial de uma maior quantidade de leucina em aumentar a síntese de proteína muscular.⁽²²⁾ Os participantes (homens, jovens e treinados) consumiram, após uma sessão de exercício físico resistido, uma dose de 25g de proteína do soro do leite contendo 3g de leucina; um quarto da dose de proteína do soro do leite contendo 0,75g de leucina; um quarto da dose de proteína do soro do leite enriquecida com 3g ou 5g de leucina; um quarto da dose de proteína do soro do leite com 5g de leucina mais isoleucina e valina na mesma proporção da dose de 25g de proteína do soro do leite. Ao longo de 1,5 hora após o exercício, todos os tratamentos aumentaram a síntese de proteína muscular igualmente. No entanto, ao longo de 4,5 horas após o

exercício físico resistido, somente a dose subótima de proteína do soro do leite com 5g de leucina foi tão eficaz quanto a de 25g de proteína do soro do leite em sustentar elevada a síntese de proteína muscular.

Os autores especularam o motivo de a dose de um quarto de proteína do soro do leite com 5g de leucina, valina e isoleucina também aumentadas não ter sustentado a síntese de proteína muscular. Associaram ao possível fato de que os BCAA competem pelo mesmo transportador nas células intestinais e musculares.^(23,24) Portanto, a adição dos outros dois BCAA pode ter limitado a sustentação da síntese de proteína muscular, devido à redução da entrada de leucina na célula, endossada pelo fato de que os participantes que receberam este tratamento apresentaram menor concentração de leucina sanguínea e intracelular na primeira hora após a ingestão.

A leucina parece estimular a síntese de proteína muscular após o exercício físico resistido, mas está sujeita ao mesmo problema que os BCAA: exige que todos os outros EAA estejam disponíveis e em quantidades que não compitam pelos transportadores celulares e nem limitem sua ação.

Em humanos (homens, jovens e treinados), recentemente, foi investigada a resposta de síntese de proteína muscular à ingestão isolada de 5,6g de BCAA comparada à ingestão de placebo após sessão de exercício físico resistido. Após 4 horas, a síntese foi 22% maior que o grupo placebo.⁽²⁵⁾ Embora significativo, esse aumento foi seis vezes abaixo da resposta de síntese de proteína muscular, que é comumente sustentada pela mesma duração após a ingestão de proteína do soro do leite que contém quantidade semelhante de BCAA e demais EAA.^(20,22,26)

Recomendações de organizações internacionais

O Comitê Olímpico Internacional não faz declaração sobre a ingestão de BCAA. Já a ISSN não recomenda o uso de BCAA para maximizar a síntese de proteína muscular devido ao conjunto de evidências científicas disponíveis serem limitadas e sem resultados consistentes para apoiar a eficácia.^(2,27,28)

Posto que o exercício físico resistido aumenta após a sessão, por até 24 horas, a sensibilidade do tecido muscular à ação dos AA, pouco importa a ingestão de proteínas antes, durante ou 1 a 3 horas após o exercício. O aspecto mais importante é a ingestão periódica de proteína ao longo do dia, de acordo com as recomendações individuais. É a estimulação cumulativa do estado anabólico proteico, por meio de repetidas sessões de exercício físico resistido e alimentação, que impulsiona a remodelação e a hipertrofia do músculo esquelético.^(29,30)

Por este motivo, ambas as organizações endossam e recomendam para maximizar a síntese de proteína muscular associada ao exercício físico resistido a ingestão de fontes de proteínas completas e de alta qualidade (ricas em EAA, sendo 700 a 3.000mg de leucina) na quantidade de 1,6g a 2,2g de proteína/kg de massa corporal/dia, com as doses distribuídas uniformemente ao longo dia (a cada 3 a 4 horas), sendo uma das doses após a sessão de exercício e a outra próxima ao dormir.^(2,27,28)

CONCLUSÃO

Com base nas evidências disponíveis, os BCAA exibem capacidade de estimular a síntese de proteína muscular após o exercício físico resistido, mas, na ausência dos demais aminoácidos essenciais, não conseguem sustentar uma resposta máxima de síntese. Se a estimulação da síntese de proteína muscular não pode ser sustentada, há pouco significado fisiológico. Por esta razão, um crescente corpo de literatura continua a endossar que a suplementação isolada de BCAA em humanos não fornece benefícios adicionais à síntese de proteína muscular em detrimento à ingestão de uma fonte de proteína completa de alta qualidade, que fornece todos os aminoácidos essenciais necessários.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Santos CS: <http://orcid.org/0000-0002-3755-6358>

Nascimento FE: <http://orcid.org/0000-0001-9612-5163>

REFERÊNCIAS

1. Beck KL, Thomson JS, Swift RJ, von Hurst PR. Role of nutrition in performance enhancement and postexercise recovery. *Open Access J Sports Med.* 2015;6:259-67. Review.
2. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15(1):38. Review.
3. Wolfe RR. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14(1):30.
4. Moran LA, Horton HR, Scrimgeour KG, Perry MD. Amino acids and the primary structure of proteins. In: Moran LA, Horton HR, Scrimgeour KG, Perry MD, editores. *Biochemistry São Paulo: Pearson Education of Brazil; 2013.* p. 56-85.
5. Nelson DL, Cox MM. Amino acids, peptides and proteins. In: Nelson DL, Cox MM, editores. *Principles of Biochemistry 6 ed.* Porto Alegre: Artmed Publisher; 2014. p. 75-114.
6. Rennie MJ, Wackerhage H, Spangenburg EE, Booth FW. Control of the size of the human muscle mass. *Annu Rev Physiol.* 2004;66(1):799-828. Review.
7. Atherton PJ, Smith K. Muscle protein synthesis in response to nutrition and exercise. *J Physiol.* 2012;590(5):1049-57. Review.
8. McGlory C, Van Vliet S, Stokes T, Mittendorfer B, Phillips SM. The impact of exercise and nutrition on the regulation of skeletal muscle mass. *J Physiol.* 2019;597(5):1251-8.

9. Smith K, Barua JM, Watt PW, Scrimgeour CM, Rennie MJ. Flooding with L-[1-13C]leucine stimulates human muscle protein incorporation of continuously infused L-[1-13C] valine. *Am J Physiol.* 1992;262(3 Pt 1):E372-6.
10. Atherton PJ, Etheridge T, Watt PW, Wilkinson D, Selby A, Rankin D, et al. Muscle full effect after oral protein: time-dependent concordance and discordance between human muscle protein synthesis and mTORC1 signaling. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1080-8.
11. Cahill GF Jr, Aoki TT. Starvation and body nitrogen. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1971;82:43-51. Review.
12. Biolo G, Gastaldelli A, Zhang XJ, Wolfe RR. Protein synthesis and breakdown in skin and muscle: a leg model of amino acid kinetics. *Am J Physiol.* 1994;267(3 Pt 1):E467-74.
13. Crozier SJ, Kimball SR, Emmert SW, Anthony JC, Jefferson LS. Oral leucine administration stimulates protein synthesis in rat skeletal muscle. *J Nutr.* 2005;135(3):376-82.
14. Louard RJ, Barrett EJ, Gelfand RA. Effect of infused branched-chain amino acids on muscle and whole-body amino acid metabolism in man. *Clin Sci (Lond).* 1990;79(5):457-66.
15. Louard RJ, Barrett EJ, Gelfand RA. Overnight branched-chain amino acid infusion causes sustained suppression of muscle proteolysis. *Metabolism.* 1995;44(4):424-9.
16. Greenhaff PL, Karagounis LG, Peirce N, Simpson EJ, Hazell M, Layfield R, et al. Disassociation between the effects of amino acids and insulin on signaling, ubiquitin ligases, and protein turnover in human muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008;295(3):E595-604.
17. Bukhari SS, Phillips BE, Wilkinson DJ, Limb MC, Rankin D, Mitchell WK, et al. Intake of low-dose leucine-rich essential amino acids stimulates muscle anabolism equivalently to bolus whey protein in older women at rest and after exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015;308(12):E1056-65.
18. Burd NA, West DW, Moore DR, Atherton PJ, Staples AW, Prior T, et al. Enhanced amino acid sensitivity of myofibrillar protein synthesis persists for up to 24 h after resistance exercise in young men. *J Nutr.* 2011;141(4):568-73.
19. Churchward-Venne TA, Burd NA, Phillips SM. Nutritional regulation of muscle protein synthesis with resistance exercise: strategies to enhance anabolism. *Nutr Metab (Lond).* 2012;9(1):40.
20. Churchward-Venne TA, Burd NA, Mitchell CJ, West DW, Philp A, Marcotte GR, et al. Supplementation of a suboptimal protein dose with leucine or essential amino acids: effects on myofibrillar protein synthesis at rest and following resistance exercise in men. *J Physiol.* 2012;590(11):2751-65.
21. Moore DR, Robinson MJ, Fry JL, Tang JE, Glover EI, Wilkinson SB, et al. Ingested protein dose response of muscle and albumin protein synthesis after resistance exercise in young men. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):161-8.
22. Churchward-Venne TA, Breen L, Di Donato DM, Hector AJ, Mitchell CJ, Moore DR, et al. Leucine supplementation of a low-protein mixed macronutrient beverage enhances myofibrillar protein synthesis in young men: a double-blind, randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(2):276-86.
23. Szmelcman S, Guggenheim K. Interference between leucine, isoleucine and valine during intestinal absorption. *Biochem J.* 1966;100(1):7-11.
24. Hyde R, Taylor PM, Hundal HS. Amino acid transporters: roles in amino acid sensing and signalling in animal cells. *Biochem J.* 2003;373(Pt 1):1-18. Review.
25. Jackman SR, Witard OC, Philp A, Wallis GA, Baar K, Tipton KD. Branched-chain amino acid ingestion stimulates muscle myofibrillar protein synthesis following resistance exercise in humans. *Front Physiol.* 2017;8:390.
26. Witard OC, Jackman SR, Breen L, Smith K, Selby A, Tipton KD. Myofibrillar muscle protein synthesis rates subsequent to a meal in response to increasing doses of whey protein at rest and after resistance exercise. *Am J Clin Nutr.* 2014;99(1):86-95.
27. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(2):104-25.
28. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, et al. International society of sports nutrition position stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14(1):20. Review.
29. Aragon AA, Schoenfeld BJ. Nutrient timing revisited: is there a post-exercise anabolic window? *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):5.
30. Schoenfeld BJ, Aragon AA, Krieger JW. The effect of protein timing on muscle strength and hypertrophy: a meta-analysis. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10(1):53.