

Wpływ β -hydroksy- β -metylomaślanu (HMB) na metabolizm białek mięśniowych u osób zdrowych i chorych

The effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) on muscle protein metabolism

Ilona Lis¹, Paweł Bogdański¹, Joanna Karolkiewicz²

¹ Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Higieny, Akademia Wychowania Fizycznego w Poznaniu

Streszczenie

β -hydroksy- β -metylomaślan (HMB) to jeden z najpopularniejszych suplementów żywieniowych stosowanych w sporcie. Wykazano, że suplementacja HMB obniża aktywność markerów uszkodzenia komórek mięśniowych, tj. fosfokinazy kreatynowej (CK) i dehydrogenazy mleczanowej (LDH). Spadek aktywności tych biomarkerów, świadczy o ograniczeniu przez HMB degradacji białek mięśniowych, wywołanej wysiłkiem fizycznym. Antykataboliczne działanie tego związku może wynikać z potencjalnego oddziaływania HMB na pobudzenie syntezy i/lub hamowanie rozkładu białek mięśniowych. Przeprowadzone dotychczas badania kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego nie potwierdziły ostatecznie za pomocą jakich mechanizmów oddziałuje on na organizm. Obecnie uznawane są cztery hipotezy, wskazujące możliwe szlaki metaboliczne, z którymi mogłaby być związana suplementacja HMB, dotyczące: systemu ubikwityna-proteasom, syntezy cholesterolu, wpływu na ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu-1 (IGF-1) i szlaku mTOR. Suplementacja HMB może przynieść pozytywne rezultaty nie tylko w połączeniu z treningiem fizycznym, ale również w innych stanach nasilonego katabolizmu białek, np. przy utracie masy mięśniowej związanej z procesem starzenia, chorobie nowotworowej, ujemnym bilansie energetycznym, nabytym zespołem niedoboru odporności (AIDS). (*Farm Współ* 2014; 7: 32-41)

Słowa kluczowe: β -hydroksy- β -metylomaślan, suplementacja, beztłuszczowa masa ciała, degradacja białek

Summary

β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) is one of the most popular nutritional supplements for use in sports training. It has been shown that HMB supplementation reduces activity of muscle cell damage biomarkers such as creatine phosphokinase (CK) and lactate dehydrogenase (LDH). The reduction of these biomarkers indicates that HMB limits muscle protein degradation induced by exercise. This mechanism relies on the inhibitory effect of HMB upon the activity of the ubiquitin-proteasome metabolic pathway. Furthermore, HMB helps maintain the integrity of the muscle cell membrane by acting as a precursor in cholesterol synthesis. According to some studies, HMB may also stimulate protein synthesis by activating mTOR - a kinase which regulates protein synthesis at the initiation stage of translation. HMB supplementation has produced positive results not only in conjunction with physical training, but also in other cases of increased protein catabolism, such as cancer, negative. (*Farm Współ* 2014; 7: 32-41)

Keywords: β -hydroxy- β -methylbutyrate, supplementation, fat free mass, protein degradation

Wstęp

β -hydrokso- β -metylomaślan (HMB) jest metabolitem aminokwasu rozgałęzionego leucyny oraz kwasu 2-ketoizokapronowego (α -KIC). Leucyna w organizmie ulega odwracalnej transaminacji w α -KIC, który przy udziale dioksygenazy ketoizokapronianowej w cytozolu może bezpośrednio metabolizować do HMB [1]. Tylko około 5% leucyny jest metabolizowane do HMB, pozostała część aminokwasu, po transaminacji w α -KIC, przekształca się w wątrobie w izowalerylo-CoA, przy pomocy mitochondrialnego kompleksu dehydrogenazy rozgałęzionych α -ketokwasów [1,2].

Badania dotyczące bilansu azotowego potwierdziły, że α -KIC posiada właściwości związane z ograniczeniem degradacji białka mięśniowego [3]. Wykazano, że w warunkach nasilonego katabolizmu związanego z głodem, stresem, urazem lub wysiłkiem fizycznym, następuje wzrost stężenia α -KIC i leucyny w mięśniach [4-6]. W badaniach przeprowadzonych przez Mitch i Clark [7] zaobserwowano, że wzrost stężenia jednego z metabolitów α -KIC w komórkach mięśniowych, hamuje w istotny sposób procesy degradacji białka.

Endogenna produkcja HMB w organizmie człowieka zachodzi przede wszystkim w mięśniach szkieletowych i wątrobie. U człowieka spożywającego przeciętną ilość białka (~0,8 g/kg mc), organizm jest w stanie wytworzyć od 0,25 do 1 g HMB dziennie. HMB występuje również w niewielkich ilościach w produktach żywnościowych zarówno pochodzenia zwierzęcego, jak i roślinnego (tj. grapefruit i ryba gatunku sum) [8]. Jednak ilość ta nie jest wystarczająca do uzyskania efektu ergogenicznego i dlatego też, w uzasadnionych sytuacjach, zalecana jest sportowcom suplementacja HMB w dawce 3g/d [9]. Najczęściej w suplementacji stosowane są preparaty soli wapniowej β -hydrokso- β -metylomaślanu, głównie w postaci kapsułek, płynu lub żelu. Dotychczasowe badania prowadzone u ludzi i zwierząt nie wykazały skutków ubocznych stosowania HMB, nawet przy podaży przekraczającej rekomendowane dawki [5,10,11].

Przez wiele lat badania nad HMB prowadzone były głównie na zwierzętach hodowlanych. Uzyskane wyniki badań wykazały obniżony wskaźnik zachorowań i śmiertelności u badanych zwierząt poddanych suplementacji HMB [12-14].

W badaniach zajmujących się rolą kwasu β -hydrokso- β -metylomaślowego (HMB) w zapobieganiu procesom katabolicznym u sportowców wykazano jego korzystne oddziaływanie na metabolizm białek

mięśniowych, skład ciała i zdolność wysiłkową zawodników [8,2,15]. Ponadto, przeprowadzone przez Slatera i wsp. [16] badania wykazały, że stosowanie HMB u sportowców nie wpłynęło na zmianę oznaczonego w moczu wskaźnika stosunku testosteronu do epitestosteronu, a więc nie podnosi ryzyka złamania zasad antydopingowych przez sportowców zażywających ten suplement.

Większość prowadzonych badań koncentrowała się na ocenie wpływu suplementacji HMB na tempo syntezy i proteolizy białek oraz monitoringu wskaźników biochemicznych, wpływie na metabolizm tkanki tłuszczowej i odporność immunologiczną organizmu na zakażenia [5,17,18]. Najczęściej uwzględnianie parametry w badaniach nad HMB to zmiany masy i składu ciała, wzrost siły i masy mięśni oraz poziom markerów uszkodzenia błon komórek mięśniowych [4,6,8,19]. Ukazały się jednak prace, w których autorzy podważyli potencjalne korzyści stosowania suplementacji HMB u sportowców [20-26], co spowodowało, że suplement HMB nie został zakwalifikowany do grupy ergogenicznych związków zalecanych w sporcie [27].

Pojawiły się również prace, w których autorzy wykazali, iż potencjalne oddziaływania HMB na pobudzanie syntezy i/lub hamowanie rozkładu białek mięśniowych może znaleźć zastosowanie w warunkach obniżenia masy mięśniowej i wyniszczenia organizmu podczas choroby nowotworowej [28,29] przy zakażeniach wirusem HIV [30], dystrofii mięśniowej [31], sarkopenii [32]. Przeprowadzone badania wykazały, że suplementacja kwasem β -hydrokso- β -metylomaślowym znacząco może wspomagać prowadzoną terapię i zwiększać szanse przeżycia osób chorych na choroby wyniszczające organizm [28,29].

Pomimo przeprowadzonych licznych prac badawczych nad β -hydrokso- β -metylomaślanem, aktualny pogląd na temat mechanizmów oddziaływania HMB na organizm ludzki nadal nie jest w pełni ustalony.

Potencjalne mechanizmy oddziaływania HMB na organizm ludzki

■ Wpływ HMB na ograniczenie aktywności szlaku ubikwityna-proteasom

Jednym z głównych szlaków metabolicznych, w którym zachodzi proteoliza, jest pozalizosomalny zależny od ATP szlak ubikwityna-proteasom. W szlaku tym oprócz białek strukturalnych degradowane są również enzymy kontrolujące szlaki biosyntetyczne, białka regulujące przebieg cyklu komórkowego, czynniki transkrypcyjne białek kodowanych przez

geny i onkogeny supresorowe i białka immunologiczne. Aktywność szlaku ubikwityna-proteasom wzrasta m.in. w chorobie nowotworowej [33,34], unieruchomieniu kończyn [35], podczas głodu [36], stresu [37], wysiłku fizycznym [38]. Przypuszcza się, że skuteczność HMB w ograniczeniu proteolizy, ma związek z jego bezpośrednim lub pośrednim wpływem na aktywność szlaku ubikwityna-proteasom.

Dotychczas ukazało się niewiele prac analizujących bezpośredni związek podaży kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego z hamowaniem aktywności systemu ubikwityna-proteasom. W badaniach *in vitro* mysich miotub, indukowanych komórkami nowotworowymi, Smith i wsp. [33] wykazali, zdolności HMB do obniżania degradacji białek mięśniowych, m.in. dzięki tłumieniu działania czynnika wywołującego proteolizę (PIF) i aktywności enzymu chymotryptycznego, biorących udział w indukcji szlaku proteolitycznego ubikwityny-proteasomu. W badaniach prowadzonych na podobnym materiale przez Smith i wsp. [34] stwierdzono korelację pomiędzy wzrostem podaży HMB, a wzrostem w mięśniach swoistego wskaźnika syntezy/degradacji białka. Należy jednak nadmienić, że jednoznaczne określenie, czy HMB wpływa bezpośrednio na hamowanie mechanizmu ubikwityna – proteasom, czy w sposób pośredni m.in. poprzez stymulację IGF-1, jak sugerują Dehoux i wsp. [39] i Sackecki i wsp. [40] wymaga dalszych badań.

▪ Wpływ HMB na ekspresję insulinopodobnego czynnika wzrostu -1 (IGF-1)

W procesie degradacji białka mięśniowego ma miejsce zwiększona produkcja dwóch ligaz ubikwitynowych: atroginy-1 i MURF1 (muscle ring finger 1) [40]. Sackecki i wsp. [40] wykazali, że IGF-1 ogranicza rozpad i proteolizę białek miotubulowych, obniżając poziom wspomnianych ligaz. Proces ten był szczególnie wyraźny w przypadku atroginy-1, której poziom został obniżony w ciągu 1 godziny, poprzez zahamowanie syntezy jej mRNA. Obniżenie ekspresji atroginy-1 pod wpływem IGF-1 odbyło się poprzez aktywację szlaku metabolicznego P13K-Akt, który z kolei odpowiada za takie procesy, jak regulacja proliferacji, różnicowania i przeżywalności komórek. Wpływ na te same procesy został odnotowany w mioblastach przy zastosowaniu HMB i wynikał m.in. z nasilenia transkrypcji genu IGF-1 oraz aktywacji kaskady białek ścieżki MAPK/ERK i wspomnianego szlaku P13K/Akt [41].

Niektóre wyniki badań wskazują, że wpływ HMB na różnicowanie komórek mięśniowych jest powią-

zany ze zwiększoną produkcją IGF-1. Wykazano, że insulinopodobny czynnik wzrostu przejawia działanie anaboliczne w mięśniach szkieletowych, prowadzące do hipertrofii włókien mięśniowych [42,43]. Gerlinger-Romeo i wsp. [44] stwierdzili zwiększenie poziomu wątrobowego mRNA kodującego IGF-1, a także nasilenie koncentracji tego czynnika wzrostu w osoczu szczurów podczas suplementacji HMB. Jednocześnie zaobserwowano zwiększoną ilość mRNA kodującego hormon wzrostu i wyższy poziom somatotropiny w przysadce mózgowej.

Z kolei Kornasio i wsp. [41] zasugerowali, że HMB może oddziaływać na proliferację komórkową w sposób bezpośredni, a efekt ten jest jedynie wzmacniany poprzez sekrecję IGF-1. Do tej pory nie poznano jednak specyficznego receptora dla HMB, ale badacze uważają, że efekty aktywności HMB w komórkach mięśniowych przypominają aktywność innych czynników wzrostu.

▪ Wpływ HMB na aktywność kinazy mTOR

Ze względu na fakt, że HMB jest metabolitem leucyny zasugerowano, że obydwa związki mogą stymulować syntezę białka poprzez podobny mechanizm działania. Uważa się, że leucyna nasila syntezę białka aktywując kinazę mTOR [45] (mammalian target of rapamycin; ssaczy cel rapamycyny), której funkcją jest regulacja syntezy białek na etapie inicjacji translacji. W literaturze dostępne są badania wskazujące na korzystny wpływ aminokwasów rozgałęzionych, jak leucyna, na stymulację syntezy białek, poprzez regulację szlaku mTOR [46-48].

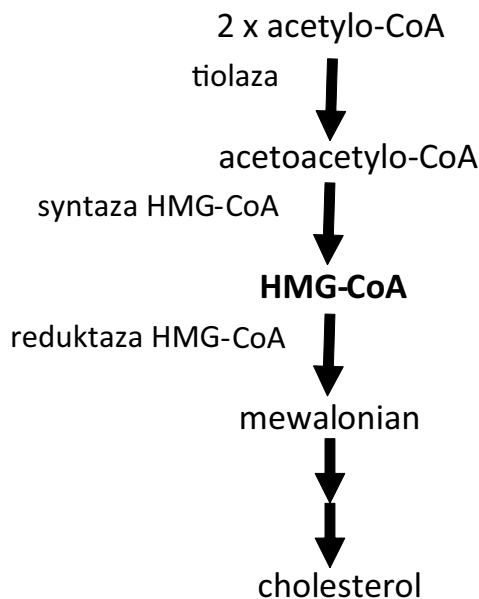
W przypadku oddziaływania suplementacji metabolitem leucyny, jakim jest HMB, na szlak mTOR, Eley i wsp. [49] w badaniach hodowli komórkowych mysich mioblastów wykazali, że ich inkubacja z kwasem β -hydroksy- β -metylomasłowym pobudzała syntezę białek mięśniowych. Ponadto proces ten korelował ze wzrostem fosforylacji mTOR oraz jej istotnych substratów białkowych m.in. rybosomalnej kinazy p70S6k i czynnika inicjującego wiązanie białek 4E-1BP, zwiększających translację mRNA i syntezę białek mięśniowych. Uwagę zwraca również fakt w prowadzonych badaniach, że po zastosowaniu rapamycyny (inhibitora mTOR) efekt działania HMB został znacząco zredukowany. Dokonane obserwacje potwierdziły hipotezę wpływu HMB na aktywację szlaku mTOR. Warto również podkreślić, że w badaniach Eley i wsp. [49], kwas β -hydroksy- β -metylomasłowy tłumiał degradację białek mięśniowych, wywołaną czynnikiem induku-

jącym proteolizę, co może wskazywać na protekcyjne działanie HMB wobec białek.

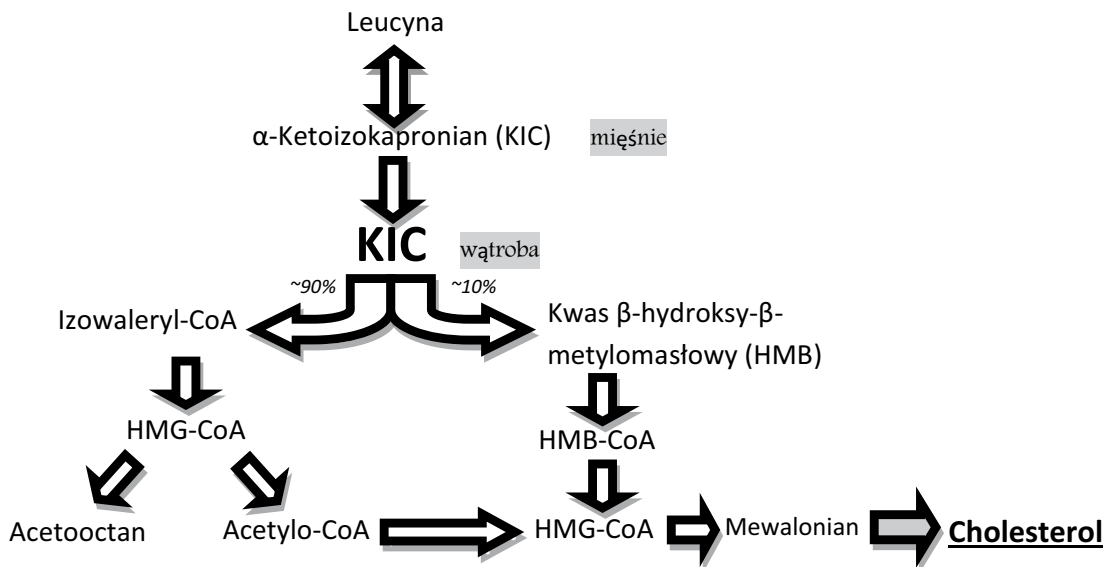
Wpływ zwiększonej podaży HMB na stymulację syntezy białek mięśniowych poprzez szlak mTOR potwierdziły również badania prowadzone u szczurów przez Pimentel i wsp. [50], w których stwierdzono znaczną hipertrofię mięśni suplementowanych HMB szczurów w stosunku do szczurów z placebo, przy jednocześnie odnotowanym wzroście mięśniowej ekspresji mTOR oraz fosforylacji kinazy p70S6k.

▪ **Wpływ HMB na syntezę cholesterolu mięśniowego**

Uszkodzenie komórek mięśniowych może spowodować ich utratę zdolności do produkcji odpowiedniej ilości cholesterolu. Cholesterol bierze udział w wielu funkcjach komórkowych, włączając utrzymanie integralności błon komórkowych. Jest to szczególnie istotne w tkankach mięśniowych, które są uzależnione od syntezy cholesterolu *de novo* (rycina 1). Badania wykazały, że HMB może być prekursorem syntezy cho-



Rycina 1. Biosynteza cholesterolu
Figure 1. Biosynthesis of cholesterol



Rycina 2. Synteza cholesterolu z ketoizokapronianu (KIC)

Na podstawie: Nissen SL, Abumrad NN. Nutritional role of the leucine metabolite β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB). J. Nutr. Biochem. 1997; 8:300-311.

Figure 2. Synthesis of cholesterol from ketoisocaproate (KIC)

lesterolu w komórkach mięśniowych. Reakcja zachodząca z udziałem reduktazy HMG-CoA, uważana jest za etap ograniczający biosyntezę cholesterolu i jest miejscem działania leków obniżających poziom cholesterolu – inhibitorów reduktazy HMG-CoA. Część HMB jest przekształcana w HMG-CoA (β -hydroksy- β -metyloglutarylo-koenzym A), będący substratem syntezy cholesterolu [51,52] (rycina 2).

Prowadzone badania przez Zanchi i wsp. [15] wykazały korzystny wpływ suplementacji HMB, szczególnie w przypadku znacznego uszkodzenia komórek mięśniowych i dużego obciążenia organizmu, przy których właściwa regeneracja może być upośledzona przez niewystarczającą produkcję HMG-CoA, niezbędnego do syntezy cholesterolu de novo. Rola HMB w produkcji mewalonianu, może mieć dodatkowe znaczenie dla komórek mięśniowych. Mewalonian powstały z HMG-CoA jest prekursorem koenzymu Q i dolicholi, które spełniają istotną rolę w proliferacji miocytów [53,54].

Paradoksalnie dowiedziono, że HMB znacząco obniża cholesterol całkowity i frakcji LDL (low density lipoproteins; lipoproteiny o niskiej gęstości) w przypadku hipercholesterolemii. Mechanizm tego działania nie jest wyjaśniony. Zwiększona synteza cholesterolu mięśniowego może być sygnałem poprzez ujemne sprzężenie zwrotne, do zmniejszenia syntezy cholesterolu w wątrobie. Zwrócono również uwagę na fakt, że HMB często jest przyjmowane w postaci soli wapnia (100-200 mg wapnia na 1 g HMB). Wykazano, że nawet 1 g podanego wapnia wpływa na obniżenie poziomu cholesterolu całkowitego poprzez pobudzenie wydzielania kwasów żółciowych i jednocześnie zwiększenie zużycia cholesterolu wątrobowego w celach kompensacyjnych [55]. Zatem efekt obniżenia całkowitego cholesterolu i frakcji LDL-cholesterolu w badaniach, mógł wynikać z przyczyn niezwiązanych z podażą HMB. Zagadnienie to z całą pewnością wymaga dalszych badań.

▪ **Wpływ HMB na obniżenie aktywności markerów uszkodzenia komórek mięśniowych u sportowców**

Wzrost masy mięśniowej w organizmie, związany jest z przewagą procesów anabolicznych nad katabolicznymi. Przyrost masy mięśniowej może być osiągnięty, między innymi, przez zastosowanie środków stymulujących syntezę białka lub ograniczających jego rozkład. Uważa się, że w przeciwieństwie do hormonów

anabolicznych, które pobudzają hipertrofię mięśniową przez zwiększenie syntezy białek mięśniowych, HMB przede wszystkim ogranicza rozpad białka mięśniowego [9,17,56].

W czasie wysiłku fizycznego dochodzi do zużycia przez mięśnie własnych białek na potrzeby energetyczne. Szacuje się, że około 6% (a według niektórych źródeł nawet do 18%) energii produkowanej przez mięśnie podczas wysiłku fizycznego, pochodzi z katabolizmu białek mięśniowych [57]. Ponadto, wysoki poziom stresu mechanicznego i biochemicznego podczas wysiłku fizycznego powoduje zmiany degeneracyjne obejmujące uszkodzenia białek kurczliwych i stabilizujących oraz rozpad organelli komórkowych. Uszkodzenia nawet małych obszarów tkanki mięśniowej wpływają na wzrost aktywności enzymów komórkowych w osoczu.

W celu oceny uszkodzeń komórek mięśniowych, najczęściej stosowanymi markerami jest kinaza kreatynowa (CK) i dehydrogenaza mleczanowa (LDH) [58]. W przeprowadzonych badaniach u osób poddanych treningowi siłowemu wykazano, że zwiększona podaż HMB korzystnie modulowała skład ciała (wzrost zawartości beztłuszczowej masy ciała oraz obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej), zwiększała siłę mięśniową oraz istotnie obniżała stopień potreningowego uszkodzenia włókien mięśniowych mierzonych aktywnością CK i LDH [6]. Istotnie niższy poziom kinazy kreatynowej i dehydrogenazy mleczanowej stwierdził również Sambrook [59] w badaniu rugbyistów suplementowanych HMB, w porównaniu z grupą z placebo. Zmniejszenie poziomu markerów uszkodzenia mięśni i zwiększenie beztłuszczowej masy ciała po suplementacji β -hydroksy- β -metylomaślanem w trakcie prowadzenia treningu oporowego, wykazały również badania Gallagera i wsp. [18] oraz Pantoni i wsp. [60]. Natomiast Knitter i wsp. [61] dokonując oceny wpływu suplementacji HMB biegaczy długodystansowych wykazali, że w grupie sportowców suplementowanych 3g HMB dziennie (6 tygodni suplementacji przed wysiłkiem fizycznym i 4 dni po wysiłku) nastąpiło obniżenie powysiłkowej aktywności CK i LDH w stosunku do grupy kontrolnej. Podobne rezultaty badań w zakresie oceny uszkodzeń komórek mięśniowych i proteolizy wywołanych intensywnym treningiem siłowym wykazano u niewytrenowanych mężczyzn [6].

Istnieją jednak wyniki badań, w których autorzy nie potwierdzili powyższych zależności. W badaniach prowadzonych przez Kreider i wsp. [26] nie wykazano

istotnych różnic aktywności markerów uszkodzenia mięśni (CK i LDH) we krwi, między piłkarzami otrzymującymi HMB i placebo. Podobne wyniki badań uzyskali Faramarzi i wsp. [62]. Inni autorzy w badaniach prowadzonych również u piłkarzy nie stwierdzili istotnych zmian w beztłuszczowej masie ciała, poziomie tkanki tłuszczowej oraz siły mięśniowej po trwającej 4 tygodnie suplementacji HMB w porównaniu z piłkarzami, którym podawano jedynie placebo [24,26]. Nie wykazano również wpływu 7-tygodniowej podaży HMB na status anaboliczno-kataboliczny siatkarzy i siatkarek w badaniach prowadzonych przez Portal i wsp. [63].

▪ **Suplementacja HMB wspomagana innymi związkami**

Rozbieżność uzyskanych wyników oceniających skuteczność stosowania kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego m.in. na zmianę wydolności anaerobowej, składu ciała oraz stężenia markerów biochemicznych we krwi u osób aktywnych, najczęściej tłumaczona jest różnym rodzajem obciążenia treningowego stosowanego w badaniach, różnym czasem trwania suplementacji i treningu oraz stopniem wytrenowania badanych. Stąd brak potwierdzenia ostatecznego wpływu HMB w sporcie.

W celu zwiększenia efektu ergogenicznego HMB często suplementacja tym środkiem wspomagana innymi tj. BCAA (branched-chain amino acids; aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach), białko, kreatyna, L-karnityna. HMB i kreatyna (Cr) jest najbardziej popularną kombinacją. Wyniki badań wykazały najwyższą skuteczność łączenia HMB z kreatyną [64]. Na potencjalne korzyści łączenia podaży kwasu β -hydroksy- β -metylomasłowego z innymi środkami ergogenicznymi zwrócili uwagę w swoich badaniach Jówko i wsp. [65]. Cytowani autorzy wykazali u młodych mężczyzn uprawiających sport rekreacyjnie, istotny wzrost beztłuszczowej masy zarówno po 3-tygodniowej suplementacji HMB, jak i po suplementacji kreatyną. Szczególną uwagę zwrócił jednak fakt, że w grupie, w której suplementowano mężczyzn HMB w połączeniu z kreatyną, wykazano działanie addytywne tych suplementów, o czym świadczy istotnie wyższy wzrost FFM (fat free mass; masa beztłuszczowa) w stosunku do wzrostu zawartości FFM uzyskanego po suplementowaniu jedynie HMB czy kreatyną.

Podobny rodzaj suplementacji, zastosowano w badaniu przeprowadzonym u wysoko wytrenowa-

nych koszykarzy, poddanych specjalnie skonstruowanemu treningowi. W grupie, w której jednocześnie podano zawodnikom HMB i Cr odnotowano wyższy przyrost beztłuszczowej masy ciała w stosunku do grup suplementowanych jedynie HMB czy kreatyną. Wyniki oceny wpływu połączonej suplementacji HMB z kreatyną na modulację zawartości tkanki tłuszczowej wykazały obniżenie zawartości tkanki tłuszczowej u badanych, podczas gdy nie wykazano tego efektu przy zastosowaniu jedynie kreatyny. Autorzy badania sugerują, że HMB i Cr poprzez jednoczesne działanie na różne mechanizmy mogą wywoływać korzystne zmiany w składzie ciała: HMB nasila lipolizę i ogranicza katabolizm białek mięśniowych, a kreatyna stymuluje procesy anaboliczne [57].

Z kolei Kraemer i wsp. [66] zaobserwowali istotny wzrost m.in. beztłuszczowej masy ciała, siły maksymalnej, mocy mięśniowej, stężenia testosteronu oraz obniżenie poziomu tkanki tłuszczowej i kinazy kreatynowej po suplementacji HMB w połączeniu z arginina, glutaminą, tauryną i dekstrozą u mężczyzn poddanych treningowi oporowemu. Powyższe zmiany były istotnie wyższe w stosunku do grupy kontrolnej, której podany był preparat zawierający glicynę, alaninę, kwas glutaminowy, serynę i cytrynian wapnia.

▪ **Suplementacja HMB u osób starszych niewykonywujących aktywności fizycznej**

Proces starzenia związany jest z zanikiem i upośledzeniem funkcji tkanek i narządów. Mięśnie szkieletowe tracą swoją masę i stają się mniej wytrzymałe. Te niekorzystne zmiany doprowadzają do ograniczenia sprawności fizycznej osób w podeszłym wieku. Badanie przeprowadzone u osób starszych leżących, karmionych przez sondę nosowo-żołądkową, wykazało wzrost obwodu talii i łydki po 28 dniach suplementacji HMB [67]. Nie wykonano jednak pomiaru składu masy ciała, a zatem niemożliwe było do końca stwierdzenie czy nastąpił wzrost beztłuszczowej masy ciała, czy tkanki tłuszczowej. Parametrem wskazującym na ograniczenie katabolizmu białka mięśniowego w grupie badanej był odnotowany spadek wydzielonego azotu z moczem średnio o 30,69%, podczas gdy w grupie kontrolnej wydzielanie azotu z moczem wzrosło średnio o 15,70% w trakcie trwania badania.

Flakoll i wsp. [68] w swoich badaniach zaobserwowali, że w wyniku 12-tygodniowej suplementacji HMB połączonej z arginina i lizyną nastąpił wzrost beztłuszczowej masy ciała w grupie kobiet powyżej 62

roku życia. Grupa badana nie była poddana żadnemu wysiłkowi fizycznemu, a mimo tego doszło do zwiększenia siły nóg i uścisku ręki. Poprawie uległ również wynik testu *timed up and go* w porównaniu do wyniku testu poprzedzającego suplementację. Podobny sposób suplementacji zastosowali Baier i wsp. [69] w grupie osób powyżej 65 roku życia. Po roku stosowania suplementacji autorzy stwierdzili wzrost zawartości FFM u badanych, ale nie wykazano poprawy funkcji badanych mięśni.

▪ Suplementacja HMB u ludzi w chorobie nowotworowej i zespole nabytego niedoboru odporności

Kacheksja to złożony proces metaboliczny, obejmujący między innymi ubytek masy ciała, zanik mięśni, znużenie, jadłowstręt, obrzęki. Do rozwoju kacheksji dochodzi u 80% osób w nieuleczalnych stadiach choroby nowotworowej. May i wsp. [70] przeprowadzili badania u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, u których zastosowano suplementację HMB w połączeniu z argininią i glutaminą. Wykazano już po 4 tygodniach suplementacji istotny wzrost beztłuszczowej masy ciała u badanych. Ponadto badania wykazały efekt utrzymywania wyższej masy tkanki mięśniowej przez okres 24 tygodni od zastosowanej suplementacji.

Effekt suplementacji HMB w połączeniu z glutaminą i argininią na metabolizm białek mięśniowych, został również przebadany u pacjentów z nabytym zespołem niedoboru odporności [30]. W wyniku zastosowania 8-tygodniowej suplementacji w grupie osób z nabytym zespołem niedoboru odporności nastąpił wzrost FFM przy jednocześnie stwierdzonym wzroście komórek CD3 i CD8. Taki obraz uzyskanych zmian, zdaniem autorów, może wskazywać na poprawę

statusu immunologicznego u badanych pacjentów.

Aktualny stan wiedzy nie pozwala na jednoznaczne stwierdzenie, który z dodatkowo dołączonych związków odpowiada za określone efekty suplementacji. Prawdopodobnie synergizm działania stosowanych preparatów może być najbardziej skuteczny. Konieczne jest jednak nadal prowadzenie badań, które pozwoliłyby bardziej dokładnie określić wpływ zwiększonej podaży HMB na ograniczenie nasilonego katabolizmu białkowego w różnych stanach chorobowych.

Podsumowanie

Rozbieżność uzyskanych wyników badań, szczególnie u osób zdrowych o wysokiej aktywności fizycznej, wskazuje na ostrożność w formułowaniu ostatecznych wniosków na temat suplementacji HMB u sportowców. Szczególnie ze względu na uwarunkowania związane ze stopniem wytrenowania, czasem trwania suplementacji, różnic międzyosobniczych. Ponadto brakuje danych dotyczących efektów długoterminowej suplementacji HMB na metabolizm białek mięśniowych u sportowców. Prawdopodobnie większe korzyści ze stosowania HMB można uzyskać w sytuacjach wzmożonego katabolizmu mięśniowego w chorobie nowotworowej i nabytym zespole niedoboru odporności.

Konflikt interesów/Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Ilona Lis
ul. Zbąszyńska 32/16; 60-359 Poznań
☎ (+48) 512 921 033
✉ ilona.lis.dietetyka@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Van Koevering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. *Am J Physiol* 1992;262(1 Pt. 1):E27-E31.
2. Wilson JM, Grant SC, Lee SR. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate blunts negative age-related changes in body composition, functionality and myofiber dimensions in rats. *J Int Soc Sports Nutr* 2012;9(1):18.
3. Mitch WE, Walsler M, Sapir DG. Nitrogen sparing induced by leucine compared with that induced by its keto analogue, alpha-ketoisocaproate, in fasting obese man. *The Journal of Clinical Investigation* 1981;67:553-62.
4. Nissen S, Panton L, Wilhelm R, Fuller J. Effect of metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on strength and body composition of trained and untrained males undergoing intense resistance training. *Federation of the American Society for Experimental Biology Journal* 1996;10:287.

5. Nissen S, Sharp RL, Panton L i wsp. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *Journal of Nutrition* 2000;130(8):1937-45.
6. Nissen S, Sharp R, Ray M i wsp. Effect of leucine metabolite β -hydroksy- β -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *Journal of Applied Physiology* 1996;81:2095-104.
7. Mitch WE, Clark AS. Specificity of the effects of leucine and its metabolites on protein degradation in skeletal muscle. *Biochemical Journal* 1984;222:579-86.
8. Wilson GJ, Wilson JM, Manninen AH. Effects of beta-hydroxy-betamethylbutyrate (HMB) on exercise performance and body composition across varying levels of age, sex, and training experience: A review. *Nutr Metab (Lond)* 2008;5:1.
9. Wilson J, Kim J, Lee S i wsp. Acute and timing effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on indirect markers of skeletal muscle damage. *Nutr Metab (Lond)* 2009;6:6.
10. Baxter JH, Carlos JL, Thurmond J i wsp. Dietary toxicity of calcium beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (CaHMB). *Food Chem Toxicol* 2005;43(12):1731-41.
11. Vukovich MD, Stubbs NB, Bohlken RM. Body composition in 70-year-old adults responds to dietary beta-hydroxy-beta-methylbutyrate similarly to that of young adults. *J Nutr* 2001;131(7):2049-52.
12. Nissen S. Feed compositions for domestic animals containing Betahydroxymethylbutyrate. U.S. Patent 5, 087,472.1992.
13. Nissen S. Method for raising meat producing animals to increase lean tissue development. U.S. Patent 4,992,470.1991.
14. Nissen S. Method of enhancing immune response of mammals. U.S. Patent 5, 028,440.1991.
15. Zanchi NE, Gerlinger-Romero F, Guimarães-Ferreira L. HMB supplementation: clinical and athletic performance-related effects and mechanisms of action. *Amino Acids* 2011;40(4):1015-25.
16. Slater GJ, Logan PA, Boston T i wsp. Betahydroxy beta-methylbutyrate (HMB) supplementation does not influence the urinary testosterone: epitestosterone ratio in healthy males. *J Sci Med Sport* 2000;3(1):79-83.
17. Van Someren K, Edwards A, Howatson G. The effects of hmb supplementation on indices of exercise-induced muscle damage in man. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35(5):270.
18. Gallagher PM, Carrithers JA, Godard MP i wsp. Betahydroxy-beta-methylbutyrate ingestion, Part I: effects on strength and fat free mass. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(12):2109-15.
19. Hung W, Lui TH, Chen CY, Chang CK. Effect of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation during energy restriction in female judo athletes. *J Exerc Sci Fit* 2010;8(1):50-3.
20. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Almada AL. Effects of calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *Int J Sports Med* 1999;20(8):503-9.
21. Slater G, Jenkins D, Logan P i wsp. Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation does not affect changes in strength or body composition during resistance training in trained men. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 200;11(3):384-96.
22. 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.
23. O'Connor DM, Crowe MJ. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate and creatine monohydrate supplementation on the aerobic and anaerobic capacity of highly trained athletes. *J Sports Med Phys Fitness* 2003;43:64-8.
24. Ransone J, Neighbors K, Lefavi R, Chromiak J. The effect of β -hydroxy β -methylbutyrate on muscular strength and body composition in collegiate football players. *J Strength Condit Res* 200;17(1):34-9.
25. Hoffman J, Cooper J, Wendell M, Im J, Kang J. effects of β -hydroxy β -methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. *J Strength Condit Res* 2004;18(4):747-52.
26. Kreider RB, Ferreira M, Greenwood M i wsp. Effects of calcium B-HMB supplementation during training on markers of catabolism, body composition, strength and sprint performance. *Journal of Exercise Physiology online* 2000;3(4):48-59.
27. Australian Institute of Sport - oficjalna strona internetowa <http://www.ausport.gov.au/ais/> – Supplements.
28. Aversa Z, Bonetto A, Costelli P i wsp. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) attenuates muscle and body weight loss in experimental cancer cachexia. *Int J Oncol* 2011;38(3): 713-20.
29. Berk L, James J, Schwartz A i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a betahydroxyl beta-methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Supp Care Cancer* 2008;16(10):1179-788.
30. Clark RH, Feleke G, Din M i wsp. Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:133-9.
31. Vandenburgh H, Shansky J, Benesch-Lee F i wsp. Automated drug screening with contractile muscle tissue engineered from dystrophic myoblasts. *FASEB J.* 2009;23(10):3325-34.
32. Kim JS, Wilson JM, Lee SR. Dietary implications on mechanisms of sarcopenia: roles of protein, amino acids and antioxidants. *J Nutr Biochem* 2010;(1):1-13.
33. Smith HJ, Wyke SM, Tisdale MJ. Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate. *Cancer Res* 2004;64:8731-5.
34. Smith HJ, Mukerji P, Tisdale MJ. Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by β -hydroxy- β -methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res* 2005;65:277-83.

35. Jones MV. Controlling emotions in sport. *The Sport Psychologist* 2003;17:471-86.
36. Whitehouse AS, Khal J, Tisdale MJ. Induction of protein catabolism in myotubes by 15(S)-hydroxyeicosatetraenoic acid through increased expression of the ubiquitin-proteasome pathway. *Br J Cancer* 2003;21(2):155-67.
37. Bodine SC, Latres E, Baumhueter S i wsp. Identification of ubiquitin ligases required for skeletal muscle atrophy. *Science* 2001;294:1704-8.
38. Sonna LA, Wenger CB, Flinn S i wsp. Exertional heat injury and gene expression changes: a DNA microarray analysis study. *J Appl Physiol* 2004;96:1943-53.
39. Dehoux M, Van Beneden R, Pasko N i wsp. Role of the insulin-like growth factor I decline in the induction of atrogen-1/MAFbx during fasting and diabetes. *Endocrinology* 2004;145(11):4806-12.
40. Satchek JM, Ohtsuka A, McLary SC, Goldberg AL. IGF-I stimulates muscle growth by suppressing protein breakdown and expression of atrophy-related ubiquitin ligases, atrogen-1 and MuRF1. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004;287(4):591-601.
41. Kornasio R, Riederer I, Butler-Browne G. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) stimulates myogenic cell proliferation, differentiation and survival via the MAPK/ERK and PI3K/Akt pathways. *Biochim Biophys Acta* 2009;1793(5):755-63.
42. Barton-Davis E, Shoturma DI, Musaro A i wsp. Viral mediated expression of IGF-I blocks the aging-related loss of skeletal muscle function. *Proc Natl Acad Sci* 1998;95:15603-7.
43. Fiorotto ML, Schwartz RJ, Delaughter MC. Persistent IGF-I overexpression in skeletal muscle transiently enhances DNA accretion and growth. *FASEB J* 2003;17:59-60.
44. Gerlinger-Romero F, Guimaraes-Ferreira L, Giannocco G, Nunes MT. Chronic supplementation of beta-hydroxy-beta methylbutyrate (HMB) increases the activity of the GH/IGF-I axis and induces hyperinsulinemia in rats. *Growth Horm IGF Res* 2011;21(2):57-62.
45. Anthony JC, Anthony TG, Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways involved in translational control of protein synthesis in skeletal muscle by leucine. *J Nutr* 2001;131:856-60.
46. Cota D, Proulx K, Smith KA i wsp. Hypothalamic mTOR signaling regulates food intake. *Science* 2006;12,312(5775):927-30.
47. Lang CH, Frost RA, Bronson SK. Skeletal muscle protein balance in mTOR heterozygous mice in response to inflammation and leucine. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2010;298(6):1283-94.
48. Teodoro GF, Vianna D, Torres-Leal FL i wsp.; Leucine is essential for attenuating fetal growth restriction caused by a protein-restricted diet in rats. *J Nutr* 2012;142(5):924-30.
49. Eley HL, Russell ST, Baxter JH i wsp. Signaling pathways initiated by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate to attenuate the depression of protein synthesis in skeletal muscle in response to cachectic stimuli. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293(4):923-31.
50. J Pimentel GD, Rosa JC, Lira FS i wsp. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation stimulates skeletal muscle hypertrophy in rats via the mTOR pathway. *Nutr Metab (Lond)* 2001;11:442-50.
51. Rudney H. The biosynthesis of beta-hydroxy-beta-methylglutaric acid. *J Biol Chem* 1957;227:363-77.
52. Bachhawat BK, Robinson WG, Coon MJ. Enzymatic carboxylation of beta-hydroxyisovaleryl coenzyme A. *J Biol Chem* 1956;219:539-50.
53. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Safety* 2005;25:649-63.
54. Miles L, Miles MV, Tang PH i wsp. Muscle coenzyme Q: a potential test for mitochondrial activity and redox status. *Pediatr Neurol* 2005;32(5):318-24.
55. Ditscheid B, Keller S, Jahreis G. Cholesterol metabolism is affected by calcium phosphate supplementation in humans. *J Nutr* 2005;135(7):1678-82.
56. Rowlands DS, Thomson JS. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation during resistance training on strength, body composition, and muscle damage in trained and untrained young men: a meta-analysis. *J Strength Cond Res* 2009;23(3):836-46.
57. Zając A. Wpływ suplementacji kreatyną i beta-hydroksy-beta-metyloasmałanem na moc anaerobową oraz skład ciała koszykarzy. *AWF Katowice* 2003;6, 44-52, 62, 74-126.
58. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):757-67.
59. Sambrook W. Effects of on muscle metabolism during resistance exercise training in Rugby Union players. In: *Science and Football IV* (ed. Murphy A, Reilly T, Spinks W.). London: Routledge; 2002. p. 239-44.
60. Panton LB, Rathmacher JA, Baier S, Nissen S. Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (hmb) during resistance training. *Nutrition* 2000;16(9):734-9.
61. Knitter AE, Panton L, Rathmacher JA i wsp. Effects of β -hydroksy- β -methylbutyrate (hmb) on muscle damage after a prolonged run. *J Appl Physiol* 2000;89:1340-4.
62. Faramarzi M, Nuri R, Banitalebi E. The effect of short-term combination of HMB (beta-hydroxybeta-methylbutyrate) and creatine supplementation on anaerobic performance and muscle injury markers in soccer players. *Braz J Biomotricity* 2009;3(4):366-75.
63. Portal S, Zadik Z, Rabinowitz J i wsp. The effect of HMB supplementation on body composition, fitness, hormonal and inflammatory mediators in elite adolescent volleyball players: a prospective randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Appl Physiol* 2011;111(9):2261-9.
64. Driskell JA. *Sports Nutrition: fats and proteins*. CRC Press Taylor & Francis Groups; 2007. pp. 222, 226, 230.
65. Jówko E, Ostaszewski P, Jank M i wsp. Creatine and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) additively increase lean body mass and muscle strength during a weight-training program. *Nutrition* 2001;17(7-8):558-66.

66. Kraemer WJ, Hatfield DL, Volek JS. Effects of amino acids supplement on physiological adaptations to resistance training. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41(5):1111-21.
67. Hsieh LC, Chow CJ, Chang WC i wsp. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on protein metabolism in bed-ridden elderly receiving tube feeding. *Asia Pac J Clin Nutr* 2010;19:200-8.
68. Flakoll P, Sharp R, Baier S i wsp. Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition* 2004;20:445-51.
69. Baier S, Johannsen D, Abumrad N i wsp. 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;33:71-82.
70. May PE, Barber A, D'Olimpio JT i wsp. Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am J Surg* 2002;183:471-9.