

# Beta-hydroxy-beta-metylbutyrát – od potravinového doplňku k terapii kachexie?

Kovařík M.<sup>1</sup>, Muthný T.<sup>2</sup>, Holeček M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ústav fyziologie, Lékařská fakulta, Univerzita Karlova, Hradec Králové

<sup>2</sup>Katedra farmakologie a toxikologie, Farmaceutická fakulta, Univerzita Karlova, Hradec Králové

## SOUHRN

Beta-hydroxy-beta-metylbutyrát (HMB) je metabolitem leucinu, jenž vykazuje antikatabolické účinky a příznivě ovlivňuje imunitní systém. Mechanismus účinku nebyl dosud zcela objasněn. HMB může sloužit jako zdroj pro syntézu cholesterolu, zřejmě zasahuje také do ubiquitin-proteazomového proteolytického systému. HMB je užíván jako potravinový doplněk při silovém tréninku, zejména pro nárůst síly a množství netukové tkáně. V posledních letech se také testuje jako součást terapie kachexie různé etiologie (např. nádory, AIDS).

*Klíčová slova:* leucin, metabolismus, výživa, proteazom, kosterní sval.

## SUMMARY

**Kovařík M., Muthný T., Holeček M.: Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate – from a nutritional supplement to the therapy of cachexia?**

Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) is the leucine metabolite, which shows anti-catabolic effect and beneficially affects the immune system. The mechanism of action is still not fully understood. HMB may serve as the source for cholesterol synthesis and it probably affects the ubiquitin-proteasome proteolytic system. HMB is used as a dietary supplement during resistance-training, especially for increase of power and non-fat body mass. It has been also tested in recent years as a part of cachexia treatment (cancer, AIDS, etc.).

*Key words:* leucine, metabolism, nutrition, proteasome, skeletal muscle.

## Úvod

Beta-hydroxy-beta-metylbutyrát (HMB) je přirozeným metabolitem leucinu, k jehož popsáním účinkům patří zejména ovlivnění metabolismu proteinů a imunitního systému. Používá se jako potravinový doplněk, v posledních letech se objevují doklady, že podání HMB může zabránit rozvoji kachexie u nádorových onemocnění nebo AIDS. Cílem této práce je poskytnout přehled současných poznatků o vlastnostech, účincích a využití HMB.

## Zdroje HMB

HMB v lidském těle může být jak exogenního, tak endogenního původu. Potraviny však obsahují pouze malé množství HMB. Schematický popis syntézy HMB viz obrázek 1. V organismu vzniká HMB z aminokyseliny leucinu, přeměně na HMB podléhá asi 5–10 % leucinu. Metabolismus leucinu je zahájen transaminací na alfa-ketoizokaproát (alfa-KIC) pomocí specifické BCAA (BCAA – branched-chain amino acids) aminotransferázy. Většina alfa-KIC podléhá oxidační dekarboxylaci multienzymovým komplexem BCKA (BCKA – branched-chain keto acids) dehydrogenázy. Vzniklý izovaleryl koenzym A je dále metabolizován až na beta-hydroxy-beta-metylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) [15].

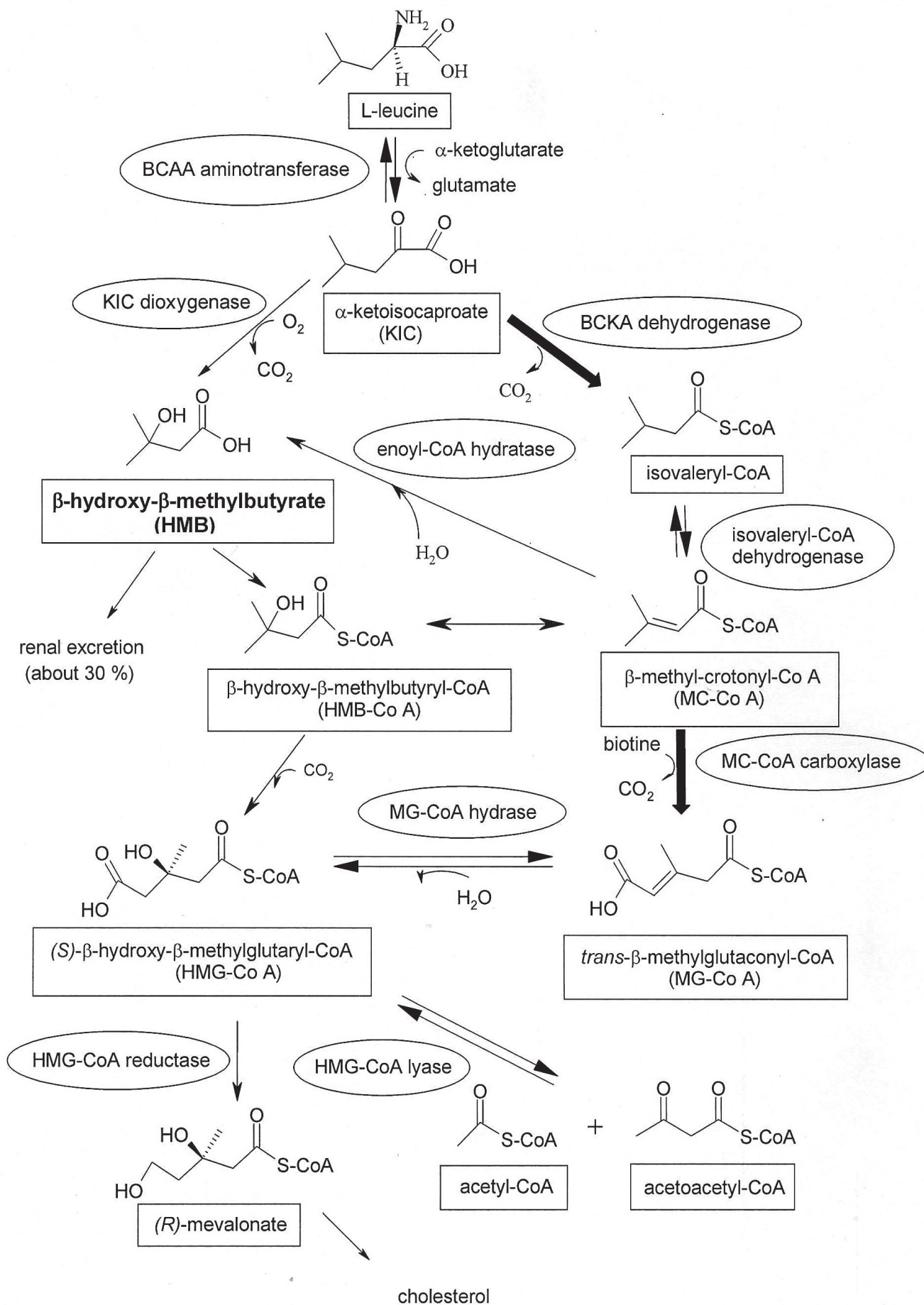
Alternativní cestu oxidace alfa-KIC popsali na počátku 80. let 20. století Sabourin a Bieber [22]. Podle ní je alfa-KIC oxidován KIC-dehydrogenázou za vzniku HMB. Minoritním zdrojem HMB může být i beta-metyl-

krotonyl koenzym A, ale pouze při nadměrně zvýšených koncentracích (deficit biotinu). Van Koevinger a Nissen (1992) popsali, že alespoň u prasete je jediným zdrojem pro syntézu HMB leucin.

## Farmakokinetika

Cílem studie Vukoviche et al. [23] bylo stanovit farmakokinetické parametry HMB po jeho jednorázovém perorálním podání lidem. Výsledky ukazují, že po podání 1 g HMB dosáhla maximální plazmatická koncentrace hodnoty 115 nmol/l, bylo jí dosaženo za  $2,0 \pm 0,4$  h. Po podání 3 g HMB bylo maximální koncentrace (~ 480 nmol/l) dosaženo již za  $1,0 \pm 0,1$  h. Hodnota plazmatického poločasu  $2,4 \pm 0,1$  h byla shodná u obou dávek HMB. Po 6 hodinách bylo zaznamenáno významné navýšení koncentrace HMB v moči, jež přetrvávalo až do 36 hodin po aplikaci. Množství vyloučeného HMB záviselo na podané dávce (~14 % u 1 g HMB, ~29 % u 3 g HMB). Při kombinaci HMB s glukózou dosáhla plazmatická koncentrace maxima později ( $1,9 \pm 0,2$  h) a prodloužil se plazmatický poločas ( $2,7 \pm 0,2$  h), množství vyloučeného HMB do moči se však nezměnilo. Nebyl zjištěn žádný vliv aplikace HMB na plazmatické koncentrace glukózy a inzulínu. Tyto výsledky odpovídají údajům zjištěným u zvířat. U prasete nebo ovce je vyloučeno močí asi 30 % HMB, plazmatický poločas se pohybuje v rozmezí 1–3 hodiny [15].

Nejpravděpodobnější cestou metabolismu HMB je přeměna na beta-hydroxy-beta-metylglutaryl koenzym A (HMG-CoA) buď přímou karboxylací, nebo přes



**Fig. 1.** HMB synthesis and metabolism  
 BCAA – branched-chain amino acids  
 BCKA – branched-chain keto acids

beta-metylkrotonyl koenzym A (viz obr.1). Metabolismus HMB je kromě kondenzace acetylkoenzymu A s acetoacetylkoenzymem A jediným zdrojem HMG-CoA, substrátu pro klíčový enzym syntézy cholesterolu, HMG-CoA reduktázu. *In vivo* studie ukazují, že leucin může být významným zdrojem pro syntézu cholesterolu ve svalu [15]. Přeměna HMB na cholesterol je v literatuře popsána, kvantitativní podíl HMB na syntéze cholesterolu však dosud stanoven nebyl.

## Toxicita

Možnou toxicitu HMB při denním podávání po dobu 90 dnů u potkana studoval Baxter et al. [1]. Dieta u zkoumaných skupin obsahovala 1–5 % HMB. HMB bylo dobře tolerováno, nebyl zjištěn žádný nežádoucí účinek související s HMB. Tato data potvrdilo i shrnutí údajů o bezpečnosti z 9 studií, při kterých byl lidem perorálně podáván HMB v denní dávce 3 g [16].

## Účinky HMB

HMB vykazuje antikatabolické, popř. anabolické (zásah do metabolismu proteinů, lipidů i sacharidů) a protizánětlivé účinky, ovlivňuje imunitní systém, v kombinaci s některými aminokyselinami brání rozvoji kachexie, případně zlepšuje hojení ran. Mechanismus působení HMB nebyl dosud zcela objasněn. Dlouhou dobu byl vysvětlován teorií spojující jeho účinky se syntézou cholesterolu. HMB může sloužit jako zdroj HMG-CoA, prekursoru pro syntézu cholesterolu, zejména v situacích, kdy buňka potřebuje jeho zvýšené množství pro syntézu nových nebo poškozených buněčných membrán. HMB by tak mohl být potřebný pro maximalizaci funkce imunitního systému, produkce mléčného tuku při laktaci nebo pro maximální růst svalů a zabránění úbytku kosterních svalů při stresových situacích [15]. V recentních pracích je účinek HMB vysvětlován zásahem do ubikvitin-proteazomového systému. Především u stavů, kdy je tento významný proteolytický systém patologicky hyperaktivován, snižuje HMB jeho aktivitu i expresi podjednotek proteazomu [25].

### Vliv HMB na imunitní systém

HMB ovlivňuje aktivitu a proliferaci buněk imunitního systému i humorální složku imunity. Byl zjištěn příznivý vliv HMB na aktivitu fagocytů izolovaných z kapra a pstruha. Po přidání HMB do média v koncentraci 10–100  $\mu\text{g/ml}$  bylo pozorováno silnější respirační vzplanutí fagocytů. Při koncentracích 5–100  $\mu\text{g/ml}$  média zvyšoval HMB také schopnost fagocytů zabít živé bakterie [23]. Po přidání HMB do média bylo prokázáno zlepšení růstu a funkce i u kuřecích makrofágů. Při koncentracích 10–100  $\mu\text{g}/5 \cdot 10^4$  buněk HMB významně zvyšoval proliferaci makrofágů. Fagocytická aktivita rostla až do koncentrace 60  $\mu\text{g HMB}/5 \cdot 10^4$  buněk. HMB dále zvyšoval expresi Fc receptorů a produkci nitritů [20]. Když byl HMB přidáván brojlerům do potravy (0,01–1%), bylo pozorováno zvýšené množství makrofágů v abdominál-

ním exsudátu. Ačkoli suplementace HMB vyvolala zvýšení koncentrací dusitanů v supernatantu kultury makrofágů, nedošlo k významnému ovlivnění fagocytického potenciálu. Nebyla změněna ani schopnost eliminovat z krevního oběhu bakterie [20].

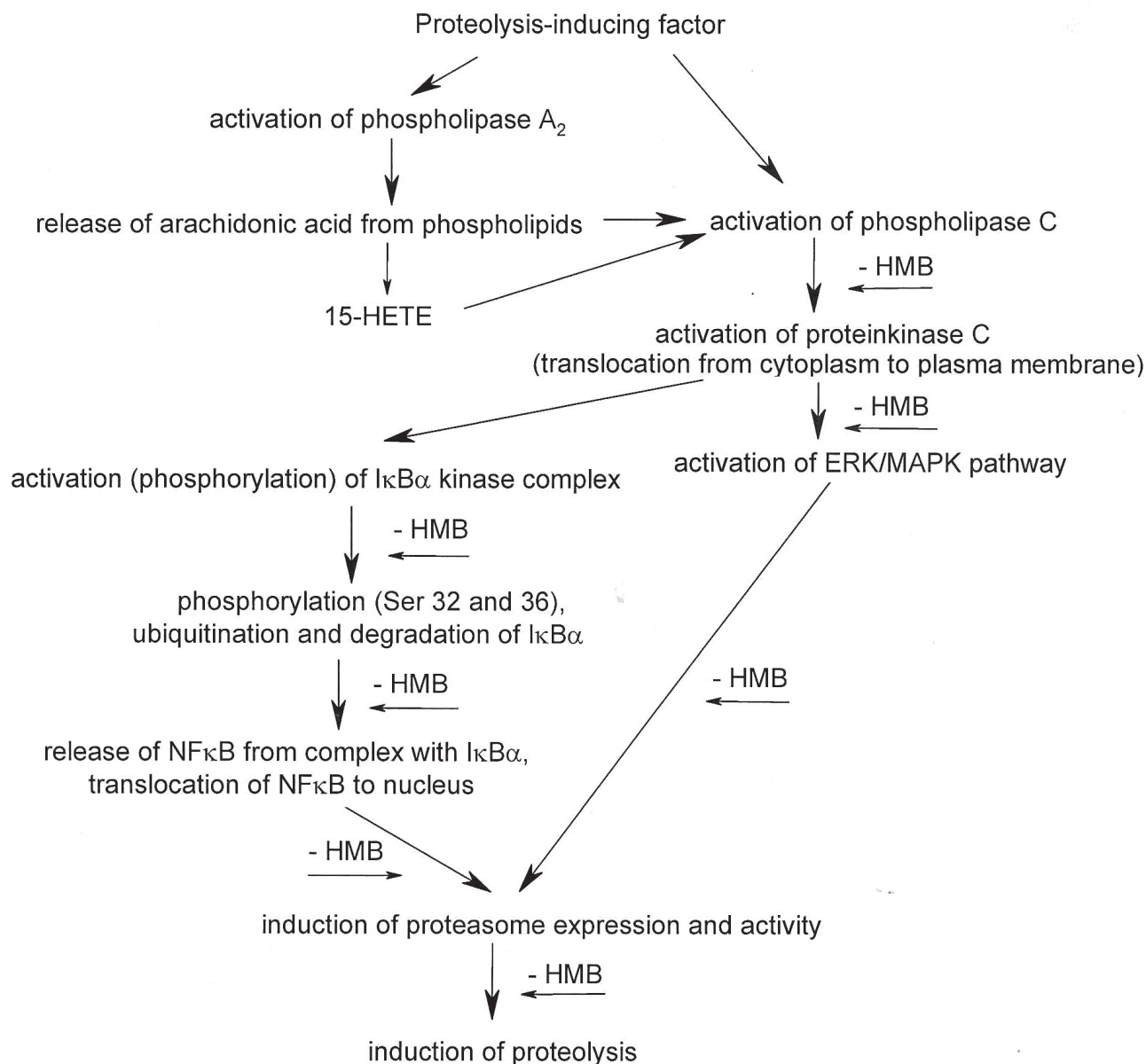
Proliferace T- a B-lymfocytů kapra a pstruha, stimulovaných mitogeny byla přidáním HMB do média aktivována, s maximem při koncentracích 25 a 50  $\mu\text{g/ml}$  [23]. U brojlerů nebyl zjištěn vliv suplementace HMB na T-buňkami zprostředkovanou odpověď na podání fytohemaglutininu P, ale kožní hypersenzitivita bazofilů po injekci *pokeweed mitogenu* byla vlivem HMB zvýšená. Po intravenózní aplikaci suspenze ovčích erytrocytů došlo u HMB skupiny ke zvýšení množství protilátek proti ovčím erytrocytům během primární i sekundární odpovědi [21]. Byl také potvrzen pozitivní efekt HMB na imunizaci pstruha vakcínou proti *Yersinia ruckeri* v pokusu jak *in vitro*, tak *in vivo* (zmnožení buněk sekretujících protilátky, zvýšení celkového množství protilátek) [24].

U pacientů jednotky intenzivní péče s chronickou obstrukční plicní nemocí, připojených na mechanický ventilátor, zlepšovala již krátkodobá suplementace HMB projevy zánětu, plicní funkce a vykazovala antikatabolický účinek. U pacientů, kterým byl po dobu 7 dní podáván HMB v dávce 3 g/den, došlo ke snížení počtu leukocytů a množství C-reaktivního proteinu [5].

### Vliv HMB na metabolismus

HMB vykazuje antikatabolické, respektive anabolické účinky na všechny základní typy živin. Svými účinky ovlivňuje i růst a vývoj plodu. Podání roztoku sacharidů, HMB nebo směsi HMB se sacharidy do amniové tekutiny kuřecího embrya vedlo ke zlepšení vývoje tenkého střeva. Vylíhnutá kuřata měla vyšší tělesnou hmotnost oproti kontrolní skupině (nejvyšší hmotnost pozorována u směsi HMB se sacharidy) [27]. Podání směsi HMB a sacharidů dvou- až pětinasobně zvýšilo zásoby jaterního glykogenu, zvětšená byla také hmotnost prsního svalů [29]. Podávání HMB v krmivu (0,05 g/kg) březím sviním v posledních dvou týdnech březosti a během laktace pozitivně ovlivnilo vývoj kostí narozených selat. U selat byly rovněž pozorovány zvýšené sérové koncentrace růstového hormonu a inzulínu podobného růstového faktoru 1 a zvýšená aktivita kostní alkalické fosfatázy. Po šesti měsících došlo ke zvýšení hmotnosti femuru pokusných zvířat a zlepšení mineralizace i mechanických vlastností kostní tkáně [28].

Podání diety obsahující 2 g HMB/den sviním během laktace vyvolalo zvýšení množství mléčného tuku v mléce sviní a zvýšení hmotnosti prasat [13]. Po podání HMB březím sviním byla překvapivě pozorována u narozených selat snížená plazmatická koncentrace HDL cholesterolu [28]. Dieta obsahující 3 % HMB u volů směřovala ke zvýšení obsahu tuků v *m. longissimus* a snížení poměru intramuskulární/subkutánní tuk a plazmatické koncentrace cholesterolu [31]. Shrnutí bezpečnostních údajů z klinických studií prokázalo, že v porovnání s placebem podávání HMB vyvolalo snížení množství celkového a LDL cholesterolu, doprovázené poklesem systolického tlaku, což by mohlo vést



**Fig. 2.** Mechanism of action of HMB on model of cachexia caused by treatment with proteolysis-inducing factor  
 15-HETE –15-hydroxyeicosatetraenoic acid  
 NF-kappa-B – nuclear factor kappa-B  
 I-kappa-B-alfa – inhibitor of NF-kappa-B  
 ERK – extracellular signal-regulated kinases  
 MAPK – mitogen-activated protein kinases

ke snížení rizika kardiovaskulárních onemocnění [16]. Naopak u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí došlo po aplikaci HMB k vzrůstu množství celkového cholesterolu ve srovnání s kontrolní skupinou [5].

Účinky HMB na metabolismus proteinů v izolovaných svazech potkana a kuřete popsal Ostaszewski et al. [18]. Vlivem HMB došlo k inhibici degradace proteinů, která vykazovala závislost na dávce HMB a typu svalu. Maximální snížení proteolýzy nastalo po přidání HMB o koncentraci 1 mmol/l do inkubačního média. HMB potlačilo proteolýzu více ve svazech složených z bílých než červených svalových vláken. Na rozdíl od HMB, přídavek leucinu do inkubačního média aktivoval proteosyntézu, nicméně proteolýzu významně nesnížil. V naší laboratoři nebylo prokázáno ovlivnění metabolismu proteinů

v izolovaných svazech potkana po přidání HMB do inkubačního média. Účinky se však projevily při podání *in vivo*. Ve svazech tvořených bílými svalovými vlákny aplikace HMB zvýšila obrát proteinů a snížila myofibrilární proteolýzu, ve svazech z červených vláken tlumila oxidaci leucinu a proteolytickou aktivitu proteazomu [8].

Na modelu myších myotubů (mnohojaderné válcovité trubice, vznikající splýváním rostoucích myoblastů, v jejichž sarkoplasmě se postupně tvoří myofibrily) byl nalezen příznivý vliv HMB na degradaci proteinů navozenou aplikací proteolýzu indukujícího faktoru (PIF). Efekt HMB na PIF indukovanou aktivaci proteazomu a degradaci proteinů byl porovnáván s účinkem ikosapentaenové kyseliny (EPA), známého inhibitoru PIF. Při pokusu byly použity koncentrace 25 a 50  $\mu\text{mol/l}$  u obou

zkoušených látek. Při koncentraci 50  $\mu\text{mol/l}$  bránily HMB i EPA aktivaci celkové proteolýzy, účinek 25  $\mu\text{mol/l}$  HMB byl malý a projevil se jen u nižších hladin PIF. Hodnoty 50  $\mu\text{mol/l}$  EPA a 25 i 50  $\mu\text{mol/l}$  HMB kompletně zabránily PIF indukovanému nárůstu proteolytické aktivity proteazomu. Podobně 50  $\mu\text{mol/l}$  koncentrace HMB i EPA tlumily zvýšenou expresi alfa- a beta-podjednotek proteazomu, u koncentrace 25  $\mu\text{mol/l}$  nebyla zjištěna změna exprese. Co se týká mechanismu účinku, EPA na rozdíl od HMB mírnila upregulaci cytosolické fosfolipázy  $A_2$ , a tím také uvolnění arachidonové kyseliny a tvorbu 15-hydroxykositetraenové kyseliny. Na druhou stranu HMB i EPA inhibovaly PIF navozenou aktivaci proteinkinázy C, následnou degradaci I-kappa-B-alfa a nukleární akumulaci NF-kappa-B. Potlačovaly také fosforylaci p42/44 mitogenem aktivované proteinkinázy [25]. Předpokládáný mechanismus účinku HMB na modelu kachexie navozené aplikací PIF viz obr. 2.

### HMB jako potravinový doplněk u sportovců

HMB je využíván v současnosti především jako potravinový doplněk pro sportovce. Řada prací je věnována zejména vlivu HMB na metabolismus svalu při silovém tréninku. Suplementace HMB v dávce 3 g/den osobám podstupujícím intenzivní silový trénink po dobu 3 týdnů vedla ke zvýšené depozici netukové hmoty a zvýšení síly. Proteolýza ve svalech byla u HMB skupiny snížena, poklesly také plazmatické koncentrace enzymů indikujících poškození svalu (kreatin fosfokináza a laktát dehydrogenáza) nebo plazmatické koncentrace esenciálních aminokyselin, ve srovnání s kontrolní skupinou [14]. Také výsledky dalších studií naznačují, že HMB snižuje poškození svalu navozené cvičením. U skupiny suplementované HMB byla po 20 km běhu zjištěna významně nižší sérová aktivita laktát dehydrogenázy a kreatin fosfokinázy [7]. Panton et al. prokázali, že suplementace HMB v kombinaci se čtyřtýdenním tréninkovým programem zvyšovala sílu horní části těla a minimalizovala svalové poškození nezávisle na pohlaví či tréninkovém statutu [19]. Lze ovšem nalézt také studie, které neprokázaly příznivý vliv podání HMB na nárůst síly, netukové tkáně nebo snížení hodnot markerů buněčného poškození u vrcholových sportovců [4, 9].

Vliv dietních suplementů při silovém tréninku shrnuje metaanalýza, jež prokázala statisticky významný nárůst netukové tělesné hmoty a síly pouze u 2 z 250 zkoumaných substancí, a to u HMB a kreatinu. Celkem 9 studií zahrnujících suplementaci HMB splnilo kritéria, ve všech byl podáván HMB v dávce 3 g/den. HMB i kreatin vykazovaly přibližně dvojnásobný nárůst netukové tělesné hmoty oproti placebo, obě látky však působí jiným mechanismem účinku. Zatímco kreatin zřejmě stimuluje proteosyntézu zvětšením buněčného objemu, HMB spíše snižuje odbourávání buněčných proteinů a slouží jako prekurzor pro syntézu cholesterolu buněčných membrán, a tím ovlivňuje buněčnou integritu [17]. Hypotézu o rozdílném mechanismu působení podporuje také zjištění o aditivním účinku HMB a kreatinu při silovém tréninku. Po 3 týdnech byl zjištěn vzrůst netukové tělesné hmoty oproti placebo –

efekt kreatinu byl signifikantní, účinek kreatinu a HMB byl aditivní. Během cvičení došlo také k nárůstu síly (nejvyšší nárůst u kombinace kreatin + HMB). HMB snížil cvičením navozený vzrůst sérové kreatin fosfokinázy, tento účinek byl však vlivem kreatinu antagonizován. Na rozdíl od kreatinu byl HMB schopen snížit plazmatickou koncentraci močoviny a množství dusíku vyloučeného močí ve formě močoviny [6].

### HMB v terapii proteokatabolických onemocnění

V posledních letech se zkoumá možnost terapeutického využití HMB při léčbě a prevenci rozvoje kachexie. Nejčastěji se testuje kombinace HMB s argininem (Arg) a glutaminem (Gln), popř. HMB s Arg a lysinem (Lys).

Účinky HMB byly popsány na modelu kachexie navozené tumorem MAC16 u myší. Dávka HMB větší než 0,125 g/kg významně snížila ztráty hmotnosti, mírně snížila i rychlost růstu tumoru. Změna v příjmu potravy nebo tekutin nebyla pozorována. Podání HMB nebo kombinace se suboptimální dávkou EPA (0,6 g/kg) mělo mírně nižší účinnost než samotné podání EPA. U všech pokusných skupin byl zjištěn vzrůst vlhké hmotnosti *m. soleus* oproti kontrole. Degradace proteinů v tomto svalu byla snížena přibližně stejně jak u HMB, tak u EPA; kombinace nevykazovala synergistický efekt. Analýza tělesné skladby prokázala, že HMB zvýšil množství netukové tkáně. U zvířat s tumorem snižovaly HMB i EPA zvýšenou aktivitu a expresi alfa, beta a ATPázových podjednotek proteazomu. Kombinace HMB a EPA snižovala expresi těchto podjednotek výrazněji než v případě jednotlivých látek. HMB na rozdíl od EPA byl schopný kromě snížení degradace proteinů také stimulovat proteosyntézu [26].

Obdobné výsledky byly nalezeny u pacientů s rozvinutým solidním tumorem (nejčastěji gastrointestinální lokalizace), kde podání kombinace HMB-Arg-Gln potlačilo rozvoj kachexie. Již po 4 týdnech podávání směsi obsahující 3 g HMB, 14 g Gln a 14 g Arg byl zjištěn přírůstek tělesné hmotnosti, jenž byl způsoben především zvýšením množství netukové tkáně. Za stejnou dobu došlo u placebo skupiny ke ztrátě tělesné hmotnosti a netukové tkáně. Účinek směsi HMB-Arg-Gln na nárůst netukové tkáně se udržel po dobu 24 týdnů. Nebyl zjištěn negativní vliv léčby na incidenti nežádoucích účinků nebo kvalitu života [12].

Cílem studie Clarka et al. bylo zjistit, zda kombinace HMB-Arg-Gln může ovlivnit rozvoj atrofie kosterního svalstva u pacientů s AIDS [2]. Po 8 týdnech došlo u pokusné skupiny k nárůstu tělesné hmotnosti, přírůstek byl dán zejména netukovou hmotou. U placebo skupiny nastala ztráta netukové tkáně, přesto díky zvýšení množství tuku tělesná hmotnost mírně vzrostla.

Práce Flakolla et al. si kladla za cíl zjistit, zda směs nutrientů dokáže zpomalit degradaci proteinů a postupnou ztrátu svalů u starších žen (nad 60 let) [3]. Po 12 týdnech podávání směsi obsahující 2 g HMB, 5 g Arg a 1,5 g Lys bylo zjištěno u pokusné skupiny zlepšení v „get-up-and-go“ funkčním testu, zatímco ve skupině dostávající placebo nedošlo v tomto testu ke změně. Toto zlepšení funkčnosti bylo doprovázeno zvětšením

obvodu paže, síly nohy a síly stisku ruky a pozitivním trendem v přírůstku množství netukové hmoty. Celotělová proteosyntéza, na rozdíl od placebo skupiny, v pokusné skupině vzrostla asi o 20 %.

Kuhls et al. zjišťovali vliv HMB u polytraumat [10]. Kromě standardní výživy kanylou dostávali pacienti jednu ze tří izonitrogenních suplementací: HMB, HMB-Arg-Gln nebo placebo. Ačkoliv nebyl mezi skupinami zjištěn rozdíl v poměru 3-methylhistidinu (marker proteolýzy kontraktálních proteinů ve svalu) a kreatininu v moči (indikátor množství kosterního svalu), byl objeven rozdíl v dusíkové bilanci. V placebo skupině dosahovala dusíková bilance mezi prvními a posledním týdnem hospitalizace nejvíce záporných hodnot. Suplementace směsí HMB-Arg-Gln vedla ke zlepšení dusíkové bilance, podání samotného HMB vyvolalo další zmenšení úbytku dusíku.

Oproti jiným typům kachexie, u pacientů s revmatoidní artritidou nebyla prokázána vyšší účinnost směsi HMB-Arg-Gln ve srovnání s placebem [11].

Studium podávání směsi HMB-Arg-Gln se neomezuje pouze na terapii kachexie. Testován byl také možný zásah do akumulace kolagenu v ráně. Dobrovolníkům starším 70 let byly subkutánně implantovány 2 sterilní katétry. Sedm a čtrnáct dní po implantaci byly katétrů odstraněny a byl stanoven hydroxyprolin (index akumulace kolagenu) a aminodusík (index depozice proteinů). Směs HMB-Arg-Gln byla dobře tolerována, její podání vedlo ke zvýšení plazmatických koncentrací argininu a ornitinu a nárůstu depozice kolagenu, zvýšená akumulace proteinů ovšem pozorována nebyla [33].

Suplementace směsí HMB-Arg-Gln vedla také k příznivému ovlivnění imunitního systému. U pacientů s AIDS došlo u pokusné skupiny kromě zamezení rozvoje kachexie také ke zvýšení počtu CD3 CD8 pozitivních buněk a poklesu počtu virových partikulí [2]. U zraněných pacientů z HMB skupiny kromě změny dusíkové bilance postupně klesalo SIRS (systemic inflammatory response syndrome) skóre, což naznačuje zmenšení projevu zánětu [10].

## Závěr

HMB je pro lidský organismus přirozená látka vykazující příznivé účinky na metabolismus, imunitní systém nebo hojení ran. Dosud nebyly zjištěny nežádoucí účinky, jež by přímo souvisely s jeho podáváním. S tím, jak v posledních letech rostou důkazy o účinnosti HMB a znalosti jeho mechanismu účinku, rozšiřuje se také spektrum možného použití. V příštích letech se proto může stát z potravinového doplňku látkou používanou v terapii kachexie, sepse nebo hojení ran.

## Literatura:

1. **Baxter, J. H., Carlos, J. L., Thurmond, J., Rehani, R. N., Bultman, J., Frost, D.** Dietary toxicity of calcium beta-hydroxy-beta-methyl butyrate (CaHMB). *Food Chem. Toxicol.*, 2005, 43, 12, p. 1731–1741.
2. **Clark, R. H., Feleke, G., Din, M. et al.** Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using beta-hydroxy beta-methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Parenter. Enteral. Nutr.*, 2000, 24, 3, p. 133–139.
3. **Flakoll, P., Sharp, R., Baier, S., Levenhagen, D., Carr, C., Nissen, S.** Effect of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and lysine supplementation on strength, functionality, body composition, and protein metabolism in elderly women. *Nutrition*, 2004, 20, 5, p. 445–451.
4. **Hoffman, J. R., Cooper, J., Wendell, M., Im, J., Kang, J.** Effects of beta-hydroxy beta-methylbutyrate on power performance and indices of muscle damage and stress during high-intensity training. *J. Strength. Cond. Res.*, 2004, 18, 4, p. 747–752.
5. **Hsieh, L. C., Chien, S. L., Huang, M. S., Tseng, H. F., Chang, C. K.** Anti-inflammatory and anticatabolic effects of short-term beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on chronic obstructive pulmonary disease patients in intensive care unit. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 2006, 15, 4, p. 544–550.
6. **Jowko, E., Ostaszewski, P., Jank, M. et al.** 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, p. 558–566.
7. **Knitter, A. E., Panton, L., Rathmacher, J. A., Petersen, A., Sharp, R.** Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run. *J. Appl. Physiol.*, 2000, 89, 4, p. 1340–1344.
8. **Kovarik, M., Muthny, T., Sispera, L., Holecek, M.** Effects of 3-hydroxy-3-methylbutyrate treatment on protein and amino acid metabolism in two types of rat skeletal muscle. In Abstract Book of 28<sup>th</sup> ESPEN Congress. Istanbul (Turkey), 2006, p. 182.
9. **Kreider, R. B., Ferreira, M., Wilson, M., Almada, A.** Effects of calcium beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *Int. J. Sports Med.*, 1999, 20, 8, p. 503–509.
10. **Kuhls, D. A., Rathmacher, J. A., Musngi, M. D. et al.** Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation in critically ill trauma patients. *J. Trauma*, 2007, 62, 1, p. 125–131; discussion 131–132.
11. **Marcora, S., Lemmey, A., Maddison, P.** Dietary treatment of rheumatoid cachexia with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, glutamine and arginine: a randomised controlled trial. *Clin. Nutr.*, 2005, 24, 3, p. 442–454.
12. **May, P. E., Barber, A., D'Olimpio, J. T., Hourihane, A., Abumrad, N. N.** Reversal of cancer-related wasting using oral supplementation with a combination of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate, arginine, and glutamine. *Am. J. Surg.*, 2002, 183, 4, p. 471–479.
13. **Nissen, S., Faidley, T. D., Zimmerman, D. R., Izard, R., Fisher, C. T.** Colostral milk fat percentage and pig performance are enhanced by feeding the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methyl butyrate to sows. *J. Anim. Sci.*, 1994, 72, 9, p. 2331–2337.
14. **Nissen, S., Sharp, R., Ray, M. et al.** Effect of leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *J. Appl. Physiol.*, 1996, 81, 5, p. 2095–2104.
15. **Nissen, S. L., Abumrad, N. N.** Nutritional role of the leucine metabolite  $\beta$ -hydroxy  $\beta$ -methylbutyrate (HMB). *J. Nutr. Biochem.*, 1997, 8, 6, p. 300–311.

16. **Nissen, S., Sharp, R. L., Panton, L., Vukovich, M., Trappe, S., Fuller, J. C., Jr.** Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation in humans is safe and may decrease cardiovascular risk factors. *J. Nutr.*, 2000, 130, 8, p. 1937–1945.
17. **Nissen, S. L., Sharp, R. L.** Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *J. Appl. Physiol.*, 2003, 94, 2, p. 651–659.
18. **Ostaszewski, P., Kostiuk, S., Balasinska, B., Jank, M., Papet, I., Glomot, F.** The leucine metabolite 3-hydroxy-3-methylbutyrate (HMB) modifies protein turnover in muscles of laboratory rats and domestic chickens in vitro. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.*, 2000, 84, p. 1–8.
19. **Panton, L. B., Rathmacher, J. A., Baier, S., Nissen, S.** Nutritional supplementation of the leucine metabolite beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (hmb) during resistance training. *Nutrition*, 2000, 16, 9, p. 734–739.
20. **Peterson, A. L., Qureshi, M. A., Ferket, P. R., Fuller, J. C., Jr.** In vitro exposure with beta-hydroxy-beta-methylbutyrate enhances chicken macrophage growth and function. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 1999, 67, 1, p. 67–78.
21. **Peterson, A. L., Qureshi, M. A., Ferket, P. R., Fuller, J. C., Jr.** Enhancement of cellular and humoral immunity in young broilers by the dietary supplementation of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.*, 1999, 21, 2, p. 307–330.
22. **Sabourin, P. J., Bieber, L. L.** The mechanism of alpha-ketoisocaproate oxygenase. Formation of beta-hydroxyisovalerate from alpha-ketoisocaproate. *J. Biol. Chem.*, 1982, 257, 13, p. 7468–7471.
23. **Siwicki, A. K., Fuller, J. C., Jr, Nissen, S., Ostaszewski, P., Studnicka, M.** In vitro effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on cell-mediated immunity in fish. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, 2000, 76, 3–4, p. 191–197.
24. **Siwicki, A. K., Morand, M., Fuller, J. C., Jr, Nissen, S., Kazun, K., Glombski, E.** Influence of HMB (beta-hydroxy-beta-methylbutyrate) on antibody secreting cells (ASC) after in vitro and in vivo immunization with the anti-Yersinia ruckeri vaccine of rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Vet. Res.*, 2001, 32, 5, p. 491–498.
25. **Smith, H. J., Wyke, S. M., Tisdale, M. J.** Mechanism of the attenuation of proteolysis-inducing factor stimulated protein degradation in muscle by beta-hydroxy-beta-methylbutyrate. *Cancer Res.*, 2004, 64, 23, p. 8731–8735.
26. **Smith, H. J., Mukerji, P., Tisdale, M. J.** Attenuation of proteasome-induced proteolysis in skeletal muscle by {beta}-hydroxy-{beta}-methylbutyrate in cancer-induced muscle loss. *Cancer Res.*, 2005, 65, 1, p. 277–283.
27. **Tako, E., Ferket, P. R., Uni, Z.** Effects of in ovo feeding of carbohydrates and beta-hydroxy-beta-methylbutyrate on the development of chicken intestine. *Poult. Sci.*, 2004. 83. 12. p. 2023–2028.
28. **Tatara, M. R., Śliwa, E., Krupski, W.** Prenatal programming of skeletal development in the offspring: Effects of maternal treatment with  $\beta$ -hydroxy- $\beta$ -methylbutyrate (HMB) on femur properties in pigs at slaughter age. *Bone*, 2007, 40, 6, p. 1615–1622.
29. **Uni, Z., Ferket, P. R., Tako, E., Kedar, O.** In ovo feeding improves energy status of late-term chicken embryos. *Poult. Sci.*, 2005, 84, 5, p. 764–770.
30. **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, p. E27–31.
31. **Van Koevering, M. T., Dolezal, H. G., Gill, D. R. et al.** Effects of beta-hydroxy-beta-methyl butyrate on performance and carcass quality of feedlot steers. *J. Anim. Sci.*, 1994, 72, 8, p. 1927–1935.
32. **Vukovich, M. D., Slater, G., Macchi, M. B. et al.** Beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) kinetics and the influence of glucose ingestion in humans. *J. Nutr. Biochem.*, 2001, 12, 11, p. 631–639.
33. **Williams, J. Z., Abumrad, N., Barbul, A.** Effect of a specialized amino acid mixture on human collagen deposition. *Ann. Surg.*, 2002, 236, 3, p. 369–374; discussion 374–375.

Práce vznikla za podpory výzkumného záměru MSM 0021620820 a projektu GA UK 7322/2007.

Do redakce došlo 26. 6. 2007.

Adresa pro korespondenci:  
Mgr. Miroslav Kovařík  
Ústav fyziologie  
Šimkova 870  
500 38 Hradec Králové  
e-mail: kovarikm@lfhk.cuni.cz