

Effect of beta-hydroxymethylbutyrate (HMB) supplementation on markers of muscle damage and body composition after exercise: a meta-analysis study

Mohammad Rahman Rahimi¹, Hassan Faraji^{2*}, Leila Rahimi¹

Receive 2023 May 6; Accepted 2023 August 30

Abstract

Aim: In this meta-analysis, the effect of beta-hydroxymethylbutyrate (HMB) supplementation on muscle damage and body composition markers was investigated. **Method:** A systematic search was conducted from PubMed, Google scholar, Sciencedirect, SID, Scopus, IranMedex, Irandoc databases, all randomized controlled clinical trials, which were related to HMB supplementation on creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and body composition indices, fat mass (FM), fat free mass (FFM) and body mass (BM) were selected. Fixed and random effects models for meta-analysis of average effect size (difference in mean with 95% confidence interval), in research related to creatine kinase (16 studies), lactate dehydrogenase (14 studies), body fat mass (17 studies), fat-free mass Body (20 studies) and body weight (23 studies) were done with the help of CMA2 software. **Results:** The meta-analysis results showed that HMB supplementation significantly reduced CK (ES = -0.22, 95% CI = -0.86 to 0.41, p = 0.034), LDH (= 0.34) ES, 95% CI = 0.31 to 0.57, p = 0.022) and FM (ES = 0.43, 95% CI - 0.74 to - 0.119, p = 0.007), and it was associated with a significant increase in FFM (ES=0.31, 0.007 to 0.61% CI 95, p=0.045), but there was no effect on BM (ES=0.054, 0.09 -0 to 0.20 =%CI 95, p=0.46). **Conclusion:** In general, the results of the meta-analysis showed that chronic supplementation of HMB causes a significant decrease in muscle damage index enzymes such as CK and LDH after exercise, and it was also associated with a significant decrease in FM and an increase in FFM.

Keywords: Muscle damage, beta-hydroxy beta-methylbutyrate, creatine kinase, lactate dehydrogenase, body composition



Scan this QR code to see the accompanying video, or visit jahssp.azaruniv.ac.ir

1. Associated prof. of Exercise Physiology, Department of Exercise Physiology, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

*corresponding author: 2. Assistance prof. Department of physical education and sport sciences, Islamic Azad University, Marivan Branch, Marivan, Iran. *Email:h.faraji@iaumarivan.ac.ir, r.rahimi@uok.ac.ir

3. MSc in Exercise Physiology, University of Kurdistan, Sanandaj, Iran.

Cite as: Mohammad Rahman Rahimi, Hassan Faraji, Leila Rahimi. Effect of beta-hydroxymethylbutyrate (HMB) supplementation on markers of muscle damage and body composition after exercise: a meta-analysis study. 2024; 11(1): 53-66..

Owner and Publisher: Azarbaijan Shahid Madani University

Journal ISSN (online): 2676-6507

Access Type: Open Access

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28612.1553



Extended abstract

Background

Moderate-intensity physical exercise cause inflammatory responses and structural damage to muscle cells. Research shows that beta-hydroxymethylbutyrate (HMB) reduces protein breakdown and provides precursors for cholesterol synthesis in the cell membrane, thereby maintaining and improving muscle mass and reducing enzymes related to muscle damage. In general, the damage of muscle fibers and the body's inflammatory responses due to intense and extroverted exercise affect the performance of athletes in the next sessions, and on the other hand, HMB supplementation prevents muscle damage and protein breakdown. Thus, improved recovery may increase the athlete's performance later. However, some other researches have shown that HMB supplementation has little effect on strength and lean mass and does not significantly affect biochemical markers and protein synthesis and muscle damage. In the previous meta-analyses, inconsistent results regarding the effect of HMB on the indicators of muscle damage and body composition after exercise have been presented, and no special scientific nature has been obtained in this field, therefore, the present meta-analysis aims to review newer studies regarding the effect of HMB on the investigated factors.

Materials and Methods

The present study was of developmental type and meta-analysis method. Our research was conducted from PubMed, Google scholar, Scienedirect, SID, Scopus, IranMedex, Irandoc databases, all randomized controlled clinical trials, which were related to HMB supplementation on creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and body composition indices, fat mass (FM), fat free mass (FFM) and body mass (BM) were selected. The statistical population of this study was all the studies conducted inside the country and abroad in the field of the effectiveness of HMB supplement on the indicators of muscle damage caused by sports activities, which were documented in at least one of the mentioned databases. Reference lists used in all articles and reports were manually evaluated to find useful references and remove irrelevant references. Searches included keywords related to the main topic, HMB supplementation, creatine kinase, lactate dehydrogenase, body composition, muscle damage, and protein breakdown. In addition, systematic reviews, meta-analyses, and reference articles were searched for additional studies. It is worth noting that the search time range for articles and researches was not limited to a specific time and included all RCTs published until 2021. Fixed and random effects models for meta-analysis of average effect size (difference in mean with 95% confidence interval), in research related to creatine kinase (16 studies), lactate dehydrogenase (14 studies), body fat mass (17 studies), fat-free mass Body (20 studies) and body weight (23 studies) were done with the help of CMA2 software.

Statistical analysis

Comprehensive software CMA version 3 was used for data analysis. All the variables between the HMB supplement group and the placebo group were examined using the effect size of the standard difference in means (ES) with a confidence interval of 95%. I-square tests were used to determine the heterogeneity of studies. According to Cochran's instructions, the interpretation of heterogeneity includes low (low) heterogeneity = less than 25%, medium heterogeneity equal to less than or equal to 50%, and high (high) heterogeneity is considered greater than 70%. In the present meta-analysis, the necessary criterion for heterogeneity was $I^2 > 50\%$ ($p < 0.05$). The random effects model was used in the case of heterogeneity between studies and the fixed effects model was used in the absence of heterogeneity. In order to check the publication bias, the funnel plot and Bagg and Mezomdar rank correlation tests and the linear regression test were used as secondary tests. Also, the arrangement and completion method was used to eliminate publication bias.

Results

The meta-analysis results showed that HMB supplementation significantly reduced CK (ES = -0.22, 95% CI = -0.86 to 0.41, $p = 0.034$), LDH (ES = 0.34, 95% CI = 0.31 to 0.57, $p = 0.022$) and FM (ES = 0.43, 95% CI = -0.74 to -0.119, $p = 0.007$) And it was associated with a significant increase in FFM (ES=0.31, 0.007 to 0.61% CI 95, $p=0.045$), but there was no effect on BM (ES=0.054, 0.09 -0 to 0.20 =%CI 95, $p=0.46$).

Discussion

The meta-analysis results showed that the consumption of HMB supplement was associated with a decrease in blood CK enzyme and body fat mass. On the other hand, HMB consumption was associated with an increase in FFM index. The decreasing changes in LDH and BM enzyme levels due to HMB supplementation were not significant. The ability of HMB to turn into HMG-COA reductase and participate in the construction of sarcolemma, increasing protein synthesis by increasing the expression of the mTOR pathway, the ability to reduce protein breakdown by interfering with and preventing the activity of the ubiquitin proteosome pathway, and the presence of HMB as a structural part of the membrane. Sarcolemma cell is another possible mechanism of HMB effects in this position.

In general, the findings of this meta-analysis regarding the effect of HMB supplement on BM indicate that the consumption of HMB supplement is not significant on this body composition factor. HMB supplementation can lead to an increase in fat-free mass, and as a result, overall body weight remains unchanged.

The finding of this study in relation to the FM index indicate a significant effect of supplement consumption on this body composition factor, which indicates that HMB supplement consumption has reduced fat mass in people, the calculation of single studies indicates that 3 the research has a significant effect size. The exact mechanism or mechanisms of how HMB supplementation effects fat loss are not well understood. However, advanced mechanisms including improving fatty acid oxidation and increasing the number and size of mitochondria may help to increase lipolysis. HMB supplementation leads to increased lean mass through stimulation of the mTOR signaling pathway (strengthens the biochemical mechanisms necessary for protein synthesis).

Article message

In general, meta-analysis findings indicate a decrease in cell damage (significant decrease in CK and LDH enzymes) after exercise following HMB supplementation. Also, a significant decrease in body fat mass and a significant increase in muscle mass were observed as a result of HMB supplementation.

مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش

سال یازدهم، شماره اول؛

بهار و تابستان ۱۴۰۳؛ صفحات ۵۳-۶۶

Open Access

مقاله پژوهشی

تاثیر مکمل HMB بر شاخص‌های آسیب عضلانی و ترکیب بدنی پس از فعالیت‌های ورزشی: مطالعه فراتحلیل

محمد رحمان رحیمی^۱، حسن فرجی^{۲*}، لیلا رحیمی^۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۲/۱۶ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۶/۰۸

با اسکن QR فوق می‌توانید جزئیات مقاله حاضر را در سایت www.jahssp.azaruniv.ac.ir/ مشاهده کنید.

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران
۲. استادیار فیزیولوژی ورزشی، گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مریوان، مریوان، ایران
۳. کارشناس ارشد فیزیولوژی ورزشی، دانشگاه کردستان، سنندج، ایران
۴. * نشانی الکترونیک نویسنده مسئول: faraji@iaumarivan.ac.ir r.rahimi@uok.ac.ir

چکیده

هدف: در این فراتحلیل اثر مکمل بتا هیدروکسی متیل بوتیرات (HMB) بر آسیب عضلانی و شاخص‌های ترکیب بدنی بررسی شد. **روش شناسی:** جستجوی سیستماتیک از پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Google scholar، Scopus، SID، IranDoc، IranMedex، انجام گرفت تمام کارآزمایی‌های بالینی کنترل شده تصادفی، که به مصرف مکمل HMB بر شاخص‌های کراتین کیناز (CK)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و شاخص‌های ترکیب بدنی، توده چربی (FM)، توده بدون چربی (FFM) و جرم بدن (BM) انتخاب شدند. مدل‌های اثرات ثابت و تصادفی برای فراتحلیل اندازه اثر متوسط (اختلاف در میانگین با فاصله اطمینان ۹۵ درصد)، در پژوهش مربوط به کراتین کیناز (۱۶ پژوهش)، لاکتات دهیدروژناز (۱۴ پژوهش)، توده چربی بدن (۱۷ پژوهش)، توده بدون چربی بدن (۲۰ پژوهش) و وزن بدن (۲۳ پژوهش) به کمک نرم افزار CMA2 انجام شد. **یافته‌ها:** نتایج فراتحلیل نشان داد که مصرف مکمل HMB باعث کاهش معنی‌دار CK ($ES=-0/22$ ، $CI=0/119$ تا $0/74$ ، $p=0/034$ ، 95%)، LDH ($ES=0/34$ ، $CI=0/57$ تا $0/31$ ، $p=0/022$ ، 95%)، FM و ($ES=-0/43$ ، $CI=-0/119$ تا $0/74$ ، $p=0/045$ ، 95%) همراه بوده است، اما تاثیری بر BM ($ES=0/054$ ، $CI=0/20$ تا $0/09$ ، $p=0/46$ ، 95%) نداشت. **نتیجه‌گیری:** به طور کلی نتایج فراتحلیل نشان داد که مکمل سازی مزمن HMB باعث کاهش معنادار آنزیم‌های شاخص آسیب عضلانی مانند CK، LDH بعد از ورزش می‌شود و همچنین با کاهش معنی‌دار FM و افزایش FFM همراه بوده است.

واژه‌های کلیدی: آسیب عضلانی، بتا هیدروکسی متیل بوتیرات، کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز، ترکیب بدن

نحوه ارجاع: رحیمی، محمد رحمان، فرجی، حسن، رحیمی، لیلا. "تاثیر مکمل HMB بر شاخص‌های آسیب عضلانی و ترکیب بدنی پس از فعالیت‌های ورزشی: مطالعه فراتحلیل." مطالعات کاربردی تندرستی در فیزیولوژی ورزش. ۱۴۰۳: ۱۱ (۱)، ۵۳-۶۶.

صاحب امتیاز و ناشر: دانشگاه شهید مدنی آذربایجان

شاپای الکترونیکی: ۶۵۰۷-۲۶۷۶

نوع دسترسی: آزاد

DOI: 10.22049/JAHSSP.2023.28612.1553



تبدیل می شود (۵). HMB به دو شکل نمک کلسیم منو هیدرات (Calcium-HMB) و یا به شکل اسید آزاد که همان (HMB-FA) بدون نمک کلسیم وجود دارد که فرم اسید آزاد نسبت به کلسیم HMB بهتر جذب می شود و سریع تر به حداکثر سطح سرمی خود می رسد (۶).

تحقیقات نشان می دهد که HMB تجزیه پروتئین را کاهش داده و باعث فراهم آوردن پیش سازهای سنتز کلاسترول غشای سلول می شود و از این طریق سبب حفظ و بهبود توده عضلانی و کاهش آنزیم‌های مرتبط با آسیب عضلانی می شود (۷). به طور کلی می توان گفت از یک طرف آسیب تارهای عضلانی و پاسخ‌های التهابی بدن در اثر فعالیت ورزشی شدید و بروننگرا عملکرد ورزشکاران را در جلسات بعدی تحت تاثیر قرار می دهد و از طرف دیگر مکمل HMB از طریق جلوگیری از آسیب عضلانی و تجزیه پروتئین و بهبود بازیافت ممکن است عملکرد ورزشکار را در زمان های بعدی بالا ببرد (۸).

تحقیقات و پژوهش‌های زیادی در این زمینه انجام گرفته که نتایج آنها ضد و نقیض است (۹، ۱۰). بطور مثال نشان داده شده است که ۱/۵ تا ۳ گرم HMB در روز پروتئولیز عضله را کاهش داده و باعث افزایش قدرت و حجم عضله می شود و آسیب عضلانی را کاهش می دهد (۱۰، ۱۱) اما این اطلاعات از سوی دیگران تایید نشده است (۱۲، ۱۳). با وجود این مصرف سه گرم مکمل HMB یک ساعت قبل از فعالیت ورزشی مقاومتی برون گرا باعث جلوگیری از افزایش لاکتات دهیدروژناز شده است (۱۴). در مقابل پادون جونز و همکارانش (۲۰۰۱) نشان دادند مصرف کوتاه مدت مکمل HMB به مقدار ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم از وزن بدن در روز به مدت ۶ روز قبل از یک جلسه فعالیت شدید انقباض‌های برون گرای ایزوکنیتیک تاثیر مفیدی بر عوامل آسیب عضلانی ناشی از انقباضات برون گرا ندارد (۱۵). تاثیر مصرف ۳ گرم HMB یا یک دارونما بر آسیب عضلانی هنگام ۲۰ کیلومتر دویدن در ۱۶ مرد و زن دوندۀ تمرین کرده مسافت‌های طولانی بررسی شده است و HMB با کاهش مقادیر CK و LDH در شرکت کنندگانی که مصرف کرده بودند همراه بوده است (۱۶).

از سوی دیگر، چندین مطالعه مروری و فراتحلیلی نتایج مبهمی در خصوص اثربخشی HMB به عنوان یک استراتژی برای بهبود تغییرات ترکیب بدنی ارائه کرده است (۱۷) (۱۸) (۱۹). برای مثال، در مطالعه ای مروری سیستماتیک و متآنالیز که محققان در آن اثرات HMB را در افراد تمرین کرده و تمرین نکرده مقاومتی بررسی کردند، یافته‌های آن‌ها بهبودی جزئی در قدرت پای افراد تمرین نکرده را نشان داد، اما اثر قابل توجهی بر ترکیب بدن گزارش نشد (۱۷). به طور مشابه، یک متآنالیز

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های علمی گسترده، آسیب عضلانی همچنان به عنوان یک مشکل تاثیرگذار و جدی، بر عملکرد ورزشکاران در سطوح مقدماتی و حرفه‌ای باقی مانده است. انقباضات بروننگرا در تمرین‌هایی مثل تمرینات مقاومتی و تمرینات پلایومتریک، جزء جدا نشدنی برنامه تمرینی ورزشکاران به حساب می آید. زمانی که این فعالیت‌ها برای فرد تازگی داشته باشد و فرد به انجام آنها مبادرت نمایند منجر به آسیب عضلانی می شود، که امکان دارد تا چند روز پس از تمرین طول بکشد و عملکرد ورزشکاران را تحت تاثیر قرار دهد (۱) در نتیجه ورزشکاران به بازیافت بیشتری نیاز دارند تا بتوانند بار تمرینی به منظور ارتقاء و بهبود عملکرد خود را افزایش دهند (۲). در اکثر موارد آسیب عضلانی ناشی از فعالیت ورزشی، به طور مشخصی در نتیجه اجرای فعالیت بروننگرا می باشد، ویژگی بارز این نوع انقباض اعمال فشار مضاعف به فیبرهای عضلانی بافت نرم و در نهایت آسیب عضله در نخستین زمان بکارگیری آنهاست. ایجاد آسیب و گسترش التهاب عضلانی ناشی از فعالیت بروننگرا به شدت و مدت فعالیت و هم چنین به سطوح یا وضعیت عملکرد تمرینی عضله بستگی دارد (۳).

فعالیت های شدید بدنی، باعث ایجاد پاسخ های التهابی و آسیب های ساختاری سلول های عضلانی می شود که افزایش آنزیم های سیتوزولی مثل کراتین کیناز (CK) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) را به همراه دارد (۴). این مسئله سبب شده تا بسیاری از ورزشکاران راهبرد های جدیدی برای پیشگیری و تعدیل فرایندها را در پیش گیرند که یکی از این راهبردها استفاده از مکمل های غذایی می باشد. مکمل های غذایی این دسته می تواند ایجاد تعادل مثبت پروتئینی و کاهش شاخص های تخریب و خستگی باشد. یعنی این مکمل ها بتواند باعث جلوگیری از آسیب غشاء سلولی و مانع از خروج آنزیم های مرتبط با آسیب عضلانی شود. یکی از این مکمل ها ۳ HMB می باشد که حاصل تجزیه شیمیایی آمینو اسید لوسین است که به صورت طبیعی در کبد تولید می شود. HMB مخفف سه کلمه هیدروکسی متیل بوتیرات می باشد. این مکمل محصول سوخت و سازی اسید آمینه لوسین است که به طور طبیعی در بدن انسان و حیوان تولید می شود. لوسین پس از این که وارد بدن شود توسط آنزیم KIC^۱ دی اکسیژناز به KIC تبدیل می شود، سپس KIC در میتوکندری به وسیله آنزیم آلفا کتو دهیدروژناز^۲ تبدیل به ایزو والریل کوا عمی شود. اما در سیتوزول از طریق آلفا کتو ایزو کاپروات دی اکسیژناز^۳ به HMB

^۱ a-ketoacid dehydrogenase

^۲ Iso valery COA

^۳ Keto iso caproate dehydrogenase

^۱ -Creatine kinase

^۲ -lactate Dehydrogenase

^۳ β-hydroxy-β-methylbutyrate

^۴ a-keto iso Carpoate



استفاده کرده بودند، همچنین مطالعاتی که از افراد بیمار و سالخورده استفاده کرده بودند از فراتحلیل حذف شدند. کیفیت مطالعات با استفاده از مقیاس PEDRO که شامل ۱۱ گزینه است کنترل گردید که شامل واجد شرایط بودن، تقسیم تصافی، تقسیم آزمودنی توسط فرد غیر مرتبط، تشابه ویژگی‌های پیش آزمون، دو سو کور بودن جمع‌آوری فاکتورهای اولیه از ۸۵ درصد آزمودنی‌ها، تحلیل تمایل به درمان، مقایسه آماری بین گروهی، اندازه‌گیری در مراحل و فواصل و اندازه‌گیری میزان تعبیر پذیری می‌باشد.

جامعه آماری این مطالعه تمامی مطالعات انجام شده در داخل کشور و خارج از آن در زمینه اثربخشی مکمل HMB بر شاخصهای آسیب عضلانی ناشی از فعالیتهای ورزشی بود که حداقل در یکی از پایگاه‌های اطلاعاتی مذکور مستندسازی شده باشند. فهرست منابع مورد استفاده در همه مقالات و گزارش‌ها به صورت دستی مورد ارزیابی قرار گرفت تا منابع مفید یافت شوند و منابع نامربوط حذف شوند. جستجوها شامل کلید واژه‌های مربوط به موضوع اصلی، مکمل HMB، کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز، ترکیب بدنی، آسیب عضلانی و تجزیه پروتئین بود. علاوه بر این، بررسی‌های سیستماتیک، فراتحلیل‌ها و مقالات مرجع برای مطالعات اضافی جستجو شد.

شایان ذکر است دامنه‌ی زمانی جستجو برای مقالات و پژوهش‌ها محدود به زمان مشخصی نبود و همه RCT های منتشر شده تا سال ۲۰۲۱ را شامل می‌شد.

دیگر در خصوص اثر HMB روی ترکیب بدن و قدرت ورزشکاران تمرین کرده و رقابتی اثر مفیدی پیدا نکرد (۱۸). با این حال، سیلوا و همکاران (۲۰۱۷)، اثر HMB بدون اسید (HMB-FA) را بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که مصرف HMB-FA به مدت ۱۲ هفته باعث افزایش توده کل بدن و توده بدون چربی و کاهش توده چربی ناشی از تمرینات مقاومتی می‌شود (۱۹).

فرناندز-لاندا و همکاران (۲۰۱۹) پس از مطالعه ای مروری سیستماتیک شامل فقط تحقیقات با استفاده از ترکیب HMB و کراتین به این نتیجه رسیدند که HMB ممکن است برخی از اثرات بالقوه مضاعف بر روی ترکیب بدن داشته باشد (۲۰).

بهرحال برخی از تحقیقات دیگر نشان داده‌اند که مصرف مکمل HMB تاثیر اندکی بر قدرت و توده بدون چربی داشته و نشانگرهای بیوشیمیایی و ساخت و سوز پروتئین و آسیب عضلانی را بطور معناداری تحت تاثیر قرار نمی‌دهد (۲۱، ۲۲). در فراتحلیل‌های قبلی نتایج ناهمسوایی در خصوص اثر HMB بر شاخص‌های آسیب عضلانی و ترکیب بدنی پس از ورزش ارائه شده است و در این زمینه ماهیت علمی خاصی بدست نیامده است، لذا فراتحلیل حاضر با هدف بررسی مطالعات جدیدتر در خصوص اثر گذاری HMB روی عوامل مورد بررسی مطالعات قبلی انجام شد.

روش پژوهش

مطالعه حاضر از نوع توسعه ای و روش فراتحلیل است. شکل شماره ۱ نمودار جریانیه نحوه انتخاب چگونگی مقالات پژوهش حاضر را نشان می‌دهد. جمع آوری داده های خام از طریق جست و جو در پایگاه های اطلاعاتی مرتبط شامل PubMed، Google scholar، IranDoc، IranMedex، Scopus، SID، Sciencedirect و Magiran تا سال ۲۰۲۱ انجام شد. کلید واژه‌های مورد استفاده در جستجوها شامل "مکمل HMB"، "کراتین کیناز"، لاکتات دهیدروژناز، "ترکیب بدنی و "آسیب عضلانی" بود. علاوه بر این، بررسی‌های مقالات مرور سیستماتیک، فراتحلیل‌ها و مقالات مرجع برای مطالعات اضافی جستجو شد.

معیارهای ورود به فراتحلیل حاضر شامل مطالعاتی که روش پژوهش آنها RCT و به بررسی تاثیر HMB بر کراتین کیناز، لاکتات دهیدروژناز، ترکیب بدن و آسیب عضلانی همراه با تمرین ورزشی و همچنین، مطالعات منتشر شده به زبان انگلیسی و فارسی بودند و معیار خروج شامل مطالعات حیوانی، مطالعات منتشر شده به زبان‌های دیگر غیر از فارسی و انگلیسی، مطالعاتی که به صورت همزمان از ترکیب مکمل HMB و مکمل دیگری

زبان غیر انگلیسی و فارسی، ۶ مورد به دلیل عدم بررسی شاخص‌های آسیب عضلانی و ترکیب بدنی و ۷ مورد به دلیل عدم بررسی مستقل تاثیر مکمل HMB بر آسیب عضلانی و ترکیب بدنی حائز شرایط ورود به تحقیق نبودند و کنار گذاشته شدند. در بازمینی ثانویه از طریق رجوع به سایت‌های حاوی مقالات منتخب متوجه شد که در مرحله بعد، پس از بررسی چکیده مقالات منتخب محقق متوجه شد که به دلیل مشابه، ۹ مورد از مقالات حائز شرایط ورود به تحقیق نیستند و باید حذف شوند در جمع بندی نهایی و از طریق مطالعه‌ی متن کامل مقالات پی برده شد که ۸ مورد از مقالات به دلیل نداشتن اطلاعات کمی و ۱ مورد به دلیل نداشتن گروه دارونما و فقط مقایسه گروه مکمل HMB و پروتئین وی و یک مورد به دلیل تاثیر تمرین ترکیبی مکمل HMB و آرژنین و لیزین بر ترکیب بدنی و ۱ مورد از مقالات به دلیل یک گروهی بودن شرایط لازم برای ورود به تحقیق را نداشتند و کنار گذاشته شدند و در نهایت ۳۰ مورد از مقالات به عنوان نمونه‌های مطالعاتی موجود، جهت پژوهش فراتحلیل انتخاب شدند و اطلاعات موجود در آنها استخراج گردید. در شکل ۱ نتایج مربوط به تاثیر مصرف مکمل HMB بر آنزیم CK خون بعد از ورزش به کمک نرم افزار CMA نشان داده شده است. اطلاعات مربوط به ۱۸ پژوهش به نرم افزار وارد گردید و نتایج تحلیل واریانس حاکی از ناهمگونی بالا ($I^2=88\%$, $p=0.0001$) در رابطه با تاثیر مکمل HMB بر غلظت CK بعد از فعالیت ورزشی می باشد بنابراین نتایج مدل اثرات تصادفی گزارش گردید و با توجه به مشاهده اثر سوگیری انتشار در نمودار بیشه ای و آزمون رگرسیون خطی اگر، نتایج فراتحلیل با استفاده از روش چینش و تکمیل با انتقال ۳ مطالعه به سمت چپ میانگین اصلاح گردید و نتایج حاکی از کاهش معنی دار 0.22 mg/L غلظت CK بر اثر مصرف مکمل HMB می باشد ($ES=-0.22$, $95\% \text{ CI} = -0.41$ تا 0.04).

تاثیر مصرف مکمل HMB بر آنزیم LDH خون بعد از

فعالیت‌های ورزشی:

نتایج ۱۴ پژوهش به نرم افزار CMA وارد گردید و مورد تحلیل قرار گرفت (شکل ۳)، اما با توجه به اینکه دو تا از پژوهش‌ها اندازه اثر بالای داشتند و باعث ناهمگونی شده بودند از فراتحلیل حذف شدند (۱۲)؛ بنابراین I^2 برابر $4/3$ درصد که حاکی از ناهمگونی پایین می باشد بنابراین از مدل اثرات ثابت جهت محاسبه اندازه اثر (d) استفاده گردید که حاکی از کاهش معنی دار 0.47 U/L غلظت LDH بر اثر مصرف مکمل HMB می باشد ($ES=0.34$, $95\% \text{ CI} = 0.57$ تا 0.11).



تحلیل آماری

نرم افزار جامع CMA ورژن ۳ برای تحلیل داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت. بررسی همه متغیرهای بین گروه مکمل HMB و گروه دارونما با استفاده از اندازه اثر اختلاف استاندارد در میانگین‌ها (ES) با فاصله اطمینان در سطح ۹۵ درصد صورت گرفت. برای تعیین ناهمگونی مطالعات از آزمون‌های I-square استفاده شد. بر اساس دستورالعمل کوکران تفسیر ناهمگونی شامل ناهمگونی پایین (کم) = کمتر از ۲۵ درصد، ناهمگونی متوسط برابر کمتر یا مساوی ۵۰ درصد و ناهمگونی بالا (زیاد) بیشتر از ۷۰ درصد در نظر گرفته می شود. در فراتحلیل حاضر ملاک لازم برای ناهمگونی $p < 0.05$ $I^2 > 50\%$ در نظر گرفته شد. از مدل اثرات تصادفی در صورت وجود ناهمگونی بین مطالعات و مدل اثرات ثابت در صورت نبود ناهمگونی استفاده شد. جهت بررسی سوگیری انتشار از نمودار قیفی و آزمون‌های همبستگی رتبه‌ای بگ و مزومدار و آزمون رگرسیون خطی اگر به عنوان آزمون ثانویه استفاده گردید. همچنین، از روش چینش و تکمیل برای حذف سوگیری انتشار استفاده گردید.

یافته‌ها

تاثیر مصرف مکمل HMB بر آنزیم CK خون بعد از ورزش:

در جستجوی اولیه از سایت‌های معتبر تعداد ۸۴ مقاله مرتبط با موضوع یافت شد که در بازنگری اولیه ۵ مورد از پژوهش‌های مربوط به حیوانی، ۱۴ مقاله به دلیل عناوین غیر مرتبط و تکراری، ۳ مورد از مقالات به دلیل

تاثیر مصرف مکمل HMB بر BM^۱:

۴ مطالعه به سمت چپ نمودار منتقل و اندازه اثر کلی به $ES = -0.057$ تغییر پیدا کرد.

تاثیر مصرف مکمل HMB بر FFM^{۱*}:

در فراتحلیل بررسی تاثیر مکمل HMB بر شاخص FFM تعداد ۲۱ پژوهش به نرم افزار CMA وارد گردید (شکل ۳-۵). اما از آنجایی که ۱ مورد از مطالعات اندازه اثر بالایی داشت به روش حذف موردی کنار گذاشته شد، در نهایت ۲۰ پژوهش وارد فراتحلیل شدند که نتایج آن در شکل ۹ آمده است. میزان I-squared به دست آمده از نتایج ناهمگونی داده‌ها (۷۰/۷۲۲) می‌باشد بنابراین از مدل اثرات تصادفی برای بررسی میزان اثر داده استفاده شد ($p = 0.045$).

نتایج نشان داد که مصرف مکمل HMB باعث افزایش توده بدون چربی با اندازه اثر (ES) ۰/۳۱۱ کیلوگرم در افراد گردید ($ES = -0.311$, $ES = -0.007$, تا $CI = 0.61$, 95% , $p = 0.045$). با بررسی نمودار کیفی سوگیری انتشار مشاهده شد و با روش چینش و تکمیل ۷ مطالعه به سمت چپ نمودار منتقل و اندازه اثر کلی به $ES = 0.052$ تغییر پیدا کرد. همچنین بررسی مطالعات به صورت منفرد نشان داد که نتایج ۱۸ مورد از پژوهش‌ها معنی دار نیست ($p > 0.05$).

در فراتحلیل بررسی تاثیر مصرف مکمل HMB بر شاخص BM تعداد ۲۵ پژوهش به فراتحلیل (نرم افزار CMA) وارد گردید. اما با توجه به تشخیص ناهمگونی در تحلیل سوگیری انتشار ۲ مورد از مطالعات به روش حذف موردی کنار گذاشته شدند و در نهایت ۲۳ پژوهش مورد تحلیل قرار گرفتند. میزان I-squared بدست آمده از نتایج ناهمگونی داده‌ها کمتر از ۵۰ درصد بود ($I-squared = 0.000$), بنابراین از مدل اثرات ثابت برای تحلیل داده‌ها استفاده شد ($p = 0.469$). یافته‌ها حاکی از عدم تاثیر مصرف مکمل HMB بر وزن بدن می‌باشد ($ES = 0.054$, $ES = 0.09$ تا 0.20 % $CI = 0.95$, $p = 0.46$).

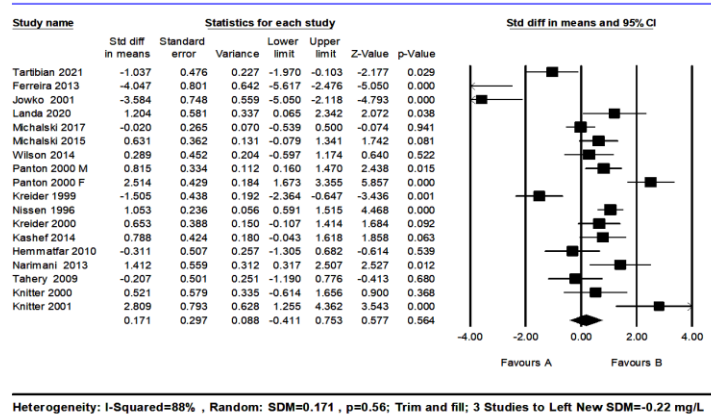
تاثیر مصرف مکمل HMB بر FM^۱:

از آنجایی که I-squared بدست آمده از نتایج ناهمگونی داده‌ها بیشتر از ۵۰ درصد بود ($65/918$), بنابراین از مدل اثرات ثابت برای بررسی میزان داده‌ها استفاده شد ($p = 0.007$). تحلیل نمودار نشان داد که مصرف مکمل HMB سبب کاهش معنی دار شاخص توده چربی با اندازه اثر (ES) ۰/۴۳۳ کیلوگرم در افراد بعد از انجام ورزش گردید ($ES = -0.433$, $ES = -0.74$ تا -0.119 , 95% , $CI = -0.007$, $p = 0.007$). همچنین مطالعه موردی پژوهش‌ها نشان داد که تنها نتایج ۳ مورد از پژوهش‌ها معنادار است. با بررسی نمودار کیفی سوگیری انتشار مشاهده شد و با روش چینش و تکمیل

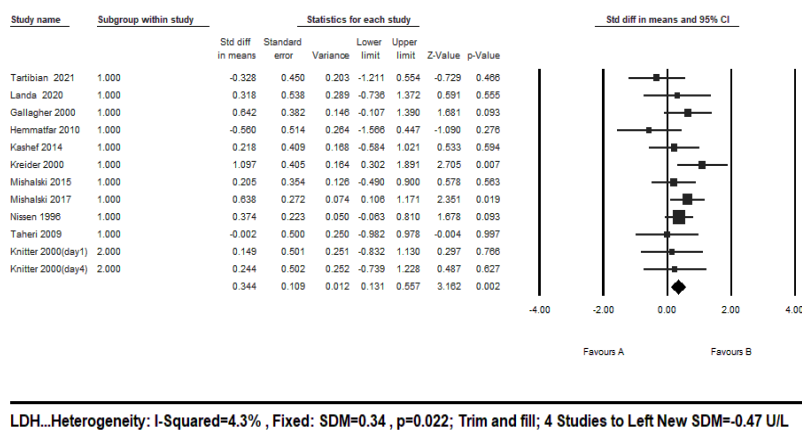
^۱. Fat mass

^۱. Body mass

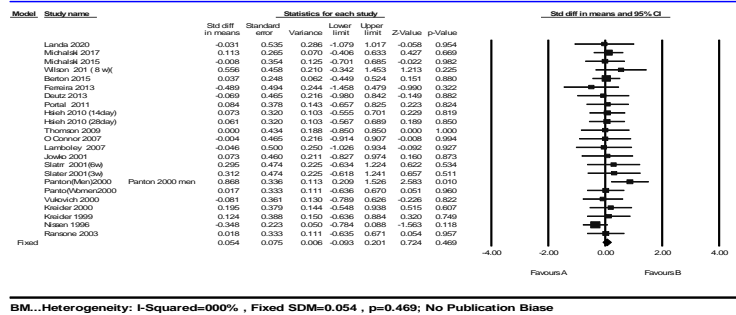
^{۱*}. Fat free mass



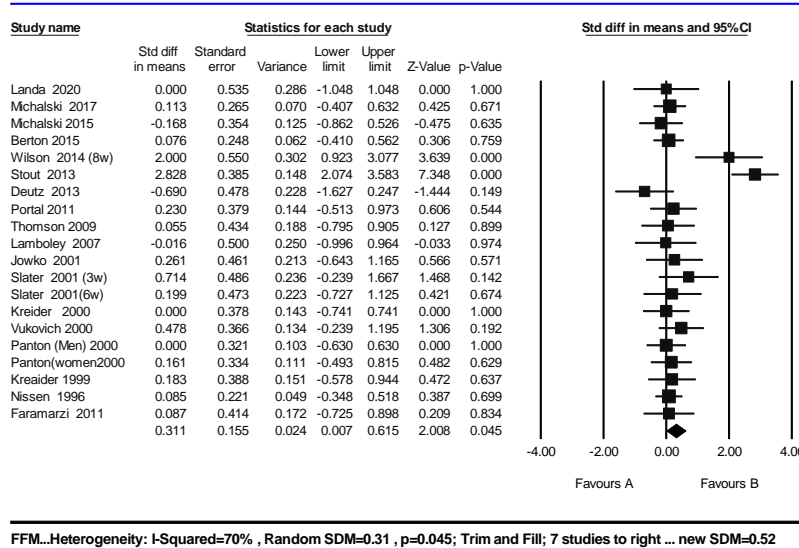
شکل ۱. نتایج فراتحلیل تاثیر مصرف مکمل HMB بر آنزیم CK خون بعد از فعالیت های ورزشی



شکل ۲. نتایج فراتحلیل تاثیر مصرف مکمل HMB بر آنزیم LDH خون بعد از فعالیت های ورزشی



شکل ۴. نتایج فراتحلیل تاثیر مصرف مکمل HMB بر FM بعد از فعالیت های ورزشی



شکل ۵. نتایج فراتحلیل تاثیر مصرف مکمل HMB بر FFM بعد از فعالیت های ورزشی

داد مصرف مکمل HMB با کاهش میزان آنزیم CK خون و توده‌ی چربی بدن همراه بود. از سوی دیگر مصرف HMB با افزایش شاخص FFM همراه بود. با این وجود تغییرات کاهشی سطوح آنزیم LDH و BM بر اثر مصرف مکمل HMB معنادار نبود.

بحث

در فراتحلیل حاضر تاثیر مصرف مکمل HMB بر شاخص های آسیب عضلانی و شاخص های ترکیب بدنی بررسی شد. نتایج فراتحلیل نشان



افراد متفاوت باشد، برخی از محققان به این نتیجه رسیده‌اند که آسیب تار عضله لزوماً در افزایش متناسب در فعالیت CPK منعکس نمی‌شود (۱۶).

مطالعات مختلف تعاملات بین مسیرهای پروتئولیتیک و HMB را تحلیل کرده‌اند و هنوز مکانیسم‌های اثر مکمل HMB بر کاتابولیسم پروتئین ناشناخته است. مکمل HMB باعث کاهش نشانگرهای التهابی -TNF α و γ -INF می‌شود که در نهایت منجر به مهار فرآیندهای پروتئولیتیک می‌شود (۲۶). اسمیت و همکاران (۲۰۰۵) اثر مثبت مکمل HMB را بر کاهش تخریب پروتئین عضلانی در کشت آزمایشگاهی میوتوب موش آلوده به سلول‌های سرطانی (که با یک عامل القاکننده از طریق فعالیت مسیر پروتئولیتیک یوبیکوئیتین-پروتازوم پروتولیز را افزایش داده بودند) گزارش کردند (۲۷). می‌توان گفت که HMB به‌طور غیرمستقیم بر این مسیر تأثیر می‌گذارد، فعال‌سازی تولید IGF-1 را افزایش می‌دهد و در نهایت تکثیر سلول‌های بنیادی عضلانی را افزایش می‌دهد (۲۸). پیشنهاد شده است که اگر تخریب عضلانی پس از فعالیت بدنی شدید نباشد و فعالیت مسیر یوبیکوئیتین کاهش یابد، اثربخشی مکمل HMB معنی‌دار نیست (۲۹). این نتایج نشان می‌دهد که مکمل HMB برای مهار تخریب توده عضلانی برای افرادی که از نظر بدنی فعال هستند مفید است. در ورزشکاران حرفه‌ای در طول دوره‌های آمادگی، زمانی که بارهای تمرینی بسیار زیاد است و از روش‌های تمرینی متفاوتی استفاده می‌شود، مکمل HMB می‌تواند برای محافظت از آسیب عضلانی مفید باشد (۳۰). به هر حال، HMB می‌تواند با تنظیم کورتیزول، تستوسترون، هورمون رشد، فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) و گیرنده‌های انسولین در تعدیل پروتئولیز عضلات اثرگذار باشد (۳۱).

یافته‌های این فراتحلیل در رابطه با شاخص FM حاکی از تاثیر معنی‌دار مصرف مکمل بر روی این فاکتور ترکیب بدنی با اندازه اثر $ES = -0.433$ و فاصله اطمینان -0.747 تا -0.119 و $P = 0.07$ می‌باشد که نشان دهنده این است که مصرف مکمل HMB باعث کاهش توده چربی شده در افراد شده است، محاسبه تک مطالعات حاکی از این است که ۳ پژوهش دارای اندازه اثر معنی‌دار می‌باشد. مکانیسم یا مکانیسم‌های دقیق نحوه اثرات مکمل HMB بر کاهش چربی به خوبی درک نشده است. بهر حال مکانیسم‌های پیشنهادی شامل بهبود اکسیداسیون اسیدهای چرب و افزایش تعداد و اندازه میتوکندری ممکن است به افزایش لیپولیز کمک کند (۲۴).

بر اساس نتایج مطالعات انتظار می‌رود HMB، بعنوان متابولیت لوسین، بتواند مسیرهای سیگنالی اصلی منجر به سنتز پروتئین عضلات اسکلتی را فعال کند (۲۲). افزایش سنتز پروتئین عضله شرط لازم برای بهبود تعادل خالص پروتئین عضلانی، رشد توده عضلانی و در نتیجه افزایش توده بدون

شاخص‌های آسیب عضلانی ناشی از فعالیت که اندازه‌گیری شدند، می‌تواند پیش‌بینی‌کننده شدت تمرین باشند. بنابراین، افزایش این نشانگرها به عنوان وسیله‌ای برای شناسایی وضعیت آسیب عضلانی یا افزایش موقتی به طور بالقوه کاربردی باشد. در مورد اثر بخشی و تاثیر مصرف مکمل HMB بر CK تحقیقات زیادی انجام گرفته که نتایج مطالعات مروری و فراتحلیل هم به روشنی مشخص نیست.

مطالعات نشان داده که به احتمال زیاد کاهش CK در گروهی که HMB مصرف کرده‌اند، می‌تواند ناشی از این موضوع باشد که HMB از طریق دخالت در فرضیه ساخت کلاسترول و همچنین تاثیرات آنتاگونیستی در کاهش فعالیت‌های مسیر Ubiquitin می‌تواند باعث کاهش آسیب عضلانی شود. هواتسون و همکاران (۲۰۰۸) این فرضیه را بیان کرده‌اند که HMB از راه تبدیل شدن بتا-هیدروکسی-بتا-متیل کوا (HMB-coa) و در نهایت تامین منبع کربن برای سنتز کلاسترول به عنوان پیش‌ساز عمل می‌کند، از آنجا که آسیب عضلانی احتمالاً موجب کاهش ظرفیت تولید مقدار کافی از کلاسترول مورد نیاز برای انجام عملکردهای مختلف سلولی به خصوص ترمیم، نگهداری و هماهنگی و یکپارچگی سارکولما می‌شود (۲۳). پس HMB می‌تواند با تامین پیش‌سازهای ضروری برای سنتز کلاسترول سارکولما، نقش خیلی مهمی در کاهش آسیب عضلانی داشته باشد، علاوه بر این HMB می‌تواند به عنوان بخش ساختاری در غشای سلولی آسیب عضلانی را کاهش دهد (۵). بهر حال توانایی HMB - در تبدیل شدن به HMG-COA ردوکتاز و شرکت در ساخت سارکولما، افزایش سنتز پروتئین توسط افزایش بیان مسیر $mTOR^1$ ، توانایی کاهش تجزیه پروتئین از طریق دخالت و ممانعت از فعالیت مسیر یوبیکوئیتین پروتوزوم و حضور HMB به عنوان بخش ساختاری غشای سلولی سارکولما از دیگر مکانیسم‌های احتمالی اثرات HMB در این موضع است (۲۴).

یافته‌های این فراتحلیل در رابطه با آنزیم LDH، معنادار بودن مصرف مکمل HMB بر غلظت این آنزیم را نشان می‌دهد ($ES = 0.33$ ، $CI = 0.57$ تا 0.22 ، $p = 0.95$). علت تناقض بین یافته‌های قبلی در این مورد صرف نظر از تفاوت‌های فردی در پاسخ آنزیم‌ها به شدت تمرینات، احتمالاً مربوط به نوع آزمودنی، الگوهای تمرینی، نوع و مدت فعالیت انجام شده است. به طوری که این عوامل می‌تواند مقدار پاسخ و دوره زمانی ترشح آنزیم‌های مطالعه شده را به دنبال آسیب تحت تاثیر قرار دهد (۲۵). بهر حال، اشاره شده است که فعالیت CPK لزوماً میزان آسیب ساختاری وارد شده به عضله را منعکس نمی‌کند. از آنجایی که پاسخ‌های CPK پلاسما پس از یک دوره تمرینی مشابه ممکن است بین

¹ Mammalian target of rapamycin

در این پژوهش صرفاً تأثیرات مصرف مکمل HMB بر دو مورد از شاخص‌های آسیب عضلانی و سه مورد از شاخص‌های ترکیب بدنی مورد بحث بود اما سایر عوامل مانند مصرف مکمل‌های دیگر و ارزیابی شاخص‌های دیگر نیازمند پژوهش‌های بیشتری است و توجه به همه این عوامل نیازمند آشنایی افراد با روش‌های کنترل و بهبود وضعیت جسمانی از طریق حمایت‌های گسترده بخش‌های مسئول تقویت انگیزه آموزش از طریق رسانه‌ها و سایر متولیان امر برای حفظ سلامت افراد است. این پژوهش دارای محدودیت‌هایی مثل عدم دسترسی آزمودنی‌ها، نامشخص بودن میزان دانش فعالیت‌های ورزشی و آشنایی افراد با میزان مصرف مکمل‌ها و نحوه انجام نمونه‌گیری میزان کنترل و تأثیر سایر عوامل تغذیه‌ای بود.

نتیجه‌گیری

بطور کلی یافته‌های فراتحلیل حاکی از کاهش آسیب سلولی (کاهش معنی‌دار آنزیم‌های CK و LDH) پس از فعالیت‌های ورزشی به دنبال مصرف مکمل HMB می‌باشد، همچنین، کاهش معنی‌دار توده‌ی چربی بدن و افزایش معنی‌دار توده عضلانی در اثر مصرف مکمل HMB مشاهده گردید.

تعارض منافع

در انجام مطالعه‌ی حاضر نویسندگان هیچ گونه تضاد منافی نداشتند.

چربی است. در این فراتحلیل اثرگذاری مصرف مکمل HMB بر روی شاخص توده بدون چربی بدن در افراد مورد بررسی قرار گرفت و نتایج برای تحلیل با استفاده از محاسبه اندازه اثر در مطالعه و ترکیب آنها جهت محاسبه اندازه اثر کلی ارائه شده است به طور کلی یافته‌های این فراتحلیل در رابطه با تأثیر مکمل HMB بر FFM حاکی از تأثیر معنی‌دار مصرف این مکمل بر روی این فاکتور ترکیب بدنی با اندازه اثر $ES=0/311$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد $0/07$ تا $0/615$ و $p=0/045$ می‌باشد که این نشان دهنده افزایش معنی‌دار این شاخص می‌باشد. لازم به ذکر است که مصرف مکمل HMB از طریق تحریک مسیر سیگنالینگ mTOR (مکانیسم‌های بیوشیمیایی لازم برای سنتز پروتئین را تقویت می‌کند) منجر به افزایش توده بدون چربی می‌شود (۲۴).

در این فراتحلیل اثرگذاری مصرف مکمل HMB بر BM مورد بررسی قرار گرفت و نتایج فراتحلیل با استفاده از محاسبه اندازه اثر هر مطالعه و ترکیب آنها جهت محاسبه اندازه اثر کلی ارائه شده است. به طور کلی یافته‌های این فراتحلیل در رابطه با تأثیر مکمل HMB بر BM حاکی از معنی‌دار نبودن مصرف مکمل HMB بر این فاکتور ترکیب بدنی با اندازه اثر $ES=0/054$ و فاصله اطمینان ۹۵ درصد $-0/093$ تا $0/201$ و $p=0/469$ می‌باشد. همانطور که ذکر شد مصرف مکمل HMB می‌تواند منجر به افزایش توده بدون چربی شود و در نتیجه وزن کلی بدن بدون تغییر باقی بماند.

of exhaustive exercise on oxidative stress generation and antioxidant defense in guinea pigs. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2012;21(3):3.۲۰-۱۳

- Van Koevering M, Nissen S. Oxidation of leucine and alpha-ketoisocaproate to beta-hydroxy-beta-methylbutyrate in vivo. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*. 1992;262(1):E27-E31.
- He X, Duan Y, Yao K, Li F, Hou Y, Wu G, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate, mitochondrial biogenesis, and skeletal muscle health. *Amino Acids*. 2016;48(3):653-64.
- Slater GJ, Jenkins D. β -Hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation and the promotion of muscle growth and strength. *Sports Medicine*. 2000;30(2):105-16.

Reference

- Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2010;48(6):757-67.
- Kirby TJ, Triplett NT, Haines TL, Skinner JW, Fairbrother KR, McBride JM. Effect of leucine supplementation on indices of muscle damage following drop jumps and resistance exercise. *Amino acids*. 2012;42(5):1987-96.
- Eslami R, Abnama N. Short Term HMB-FA Supplementation Decreases Muscle Damage Markers After Soccer Matches. *Research in Sport Medicine & Technology*. ۱۰۲-۸۹:(۲۴)۲۰;۲۰۲۳. [In Persian]
- Popovic LM, Mitic NR, Radic I, Miric D, Kistic B, Krdzic B, et al. The effect



16. Knitter A, Panton L, Rathmacher J, Petersen A, Sharp R. Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle damage after a prolonged run. *Journal of Applied Physiology*. 2000;89(4):1340-4.
17. Rowlands DS, Thomson JS. Effects of β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation during resistance training on strength, body composition, and muscle damage in trained and untrained young men: A meta-analysis. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2009;23(3):836-46.
18. Sanchez-Martinez J, Santos-Lozano A, Garcia-Hermoso A, Sadarangani KP, Cristi-Montero C. Effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate supplementation on strength and body composition in trained and competitive athletes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2018;21(7):727-35.
19. Silva VR, Belozo FL, Micheletti TO, Conrado M, Stout JR, Pimentel GD, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate free acid supplementation may improve recovery and muscle adaptations after resistance training: A systematic review. *Nutrition research*. 2017;45:1-9.
20. Fernández-Landa J, Calleja-González J, León-Guereño P, Caballero-García A, Córdova A, Mielgo-Ayuso J. Effect of the combination of creatine monohydrate plus HMB supplementation on sports performance, body composition, markers of muscle damage and hormone status: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(10):2528.
21. Schmidt R, Lee T. *Motor learning and performance 6th edition with web study guide-loose-leaf edition: From principles to application*: Human Kinetics Publishers; 2019.
22. Jakubowski JS, Nunes EA, Teixeira FJ, Vescio V, Morton RW, Banfield L, et al. Supplementation with the leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) does not improve resistance exercise-induced changes in body composition or strength in young subjects: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(5):1523.
23. Nissen SL, Sharp RL. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a
8. 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 research*. 2004;64(23):8731-5.
9. Panton LB, Rathmacher JA, Baier S, Nissen S. Nutritional supplementation of the leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) during resistance training. *Nutrition*. 2000;16(9):734-9.
10. Nissen S, Sharp R, Ray M, Rathmacher J, Rice D, Fuller Jr J, et al. Effect of leucine metabolite β -hydroxy- β -methylbutyrate on muscle metabolism during resistance-exercise training. *Journal of Applied Physiology*. 1996.
11. Pierno S, De Luca A, Tricarico D, Roselli A, Natuzzi F, Ferrannini E, et al. Potential risk of myopathy by HMG-CoA reductase inhibitors: a comparison of pravastatin and simvastatin effects on membrane electrical properties of rat skeletal muscle fibers. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1995;275(3):1490-6.
12. Kreider R, Ferreira M, Wilson M, Almada A. Effects of calcium β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation during resistance-training on markers of catabolism, body composition and strength. *International journal of sports medicine*. 1999;20(08):503-9.
13. Slater G, Jenkins D, Logan P, Lee H, Vukovich M, Rathmacher JA, et al. β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) supplementation does not affect changes in strength or body composition during resistance training in trained men. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. 2001;11(3):284-91.
14. Wilson JM, Kim J-s, Lee S-r, Rathmacher JA, Dalmau B, Kingsley JD, et al. Acute and timing effects of beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on indirect markers of skeletal muscle damage. *Nutrition & metabolism*. 2009;6(1):1-8.
15. Paddon-Jones D, Keech A, Jenkins D. Short-term β -hydroxy- β -methylbutyrate supplementation does not reduce symptoms of eccentric muscle damage. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2001;11(4):442-50.



- meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94(2):651-9.
24. Asjodi F, Izadi A. The effects of 8 weeks beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) supplementation on body composition, inflammatory response and muscle damage after eccentric exercise in untrained males. *PROGRESS IN NUTRITION*. 2019;21:184-90.
25. MOUSAVI SMM, Nourshahi M, Ghara Khanlou R, Hedayati M, Akbarnejad A. The Acute Effect of HMB-FA Supplement and Sport Activity on Some Factors that Influence Hypertrophy and Muscle Damage in Inactive Men. *Journal of Sport Biosciences*. 2021;13(3):285-300.
26. Hoffman JR, Gepner Y, Stout JR, Hoffman MW, Ben-Dov D, Funk S, et al. β -Hydroxy- β -methylbutyrate attenuates cytokine response during sustained military training. *Nutrition research*. 2016;36(6):553-63.
27. 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 research*. 2005;65(1):277-83.
28. Arazi H, Rohani H, Ghiasi A, Davaran M. The effect of HMB supplementation on cardiovascular risk factors after four weeks of resistance training in amateur athletes. *International Cardiovascular Research Journal*. 2017;9.(۲)
29. Willoughby DS, Taylor M, Taylor L. Glucocorticoid receptor and ubiquitin expression after repeated eccentric exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2003;35(12):2023-31.
30. Asadi A, Arazi H, Suzuki K. Effects of Nutrients. 2017;9(12):1316.
31. Wilson G, Wilson J, Manninen A. Effects on beta-hydroxy-beta-methylbutyrate (HMB) on exercise levels of age, sex and training experience: A review. *Nutrition & Metabolism*. 2008;5(1):1۰۰,۱۱۸۶-
32. Duan Y, Li F, Li Y, Tang Y, Kong X, Feng Z, et al. The role of leucine and its metabolites in protein and energy metabolism. *Amino acids*. 2016;48:41-51.