

SKUTECZNOŚĆ SUPLEMENTACJI KREATYNĄ W LECZENIU WRODZONYCH ZABURZEŃ METABOLIZMU KREATYNY I INNYCH ZABURZEŃ NEUROMIĘŚNIOWYCH

EFFICACY OF CREATINE SUPPLEMENTATION IN THE TREATMENT OF CONGENITAL DISORDERS OF CREATINE METABOLISM AND OTHER NEUROMUSCULAR DISORDERS

Lucyna Kiszczak¹, Paweł Brzewski², Mateusz Nowak¹

¹Akademia Wychowania Fizycznego, Kraków

²Katedra i Klinika Dermatologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków

Streszczenie

W pracy przybliżono rzadko występujący syndrom niedoboru kreatyny w centralnym układzie nerwowym człowieka. Przedstawiono możliwości wspomagania terapii tych zaburzeń suplementami kreatyny. Ponadto pokazane zostały możliwości zastosowania suplementu kreatyny w terapii chorób neurodegeneracyjnych i rehabilitacji urazów układu mięśniowego człowieka.

Słowa kluczowe: kreatyna, niedobór kreatyny, CDS, suplementacja

Abstract

This research is focused on the rarely occurring creatine deficiency syndrome in the human central nervous system. It presents possibilities of supporting the treatment of these disorders with creatine supplements. In addition, it shows the possibilities of using creatine supplements in the treatment of neurodegenerative disorders and the rehabilitation of human muscle system injuries.

Key words: creatine, creatine deficiency, CDS, supplementation

Wstęp

Kreatyna (kreas w j. greckim oznacza mięso), czyli N-metyloguanidynoocetan, jest związkiem chemicznym syntetyzowanym endogennie, jak również składnikiem pokarmowym dostarczanym w diecie (1). Duże ilości kreatyny egzogennej znajdują się w mięsie i rybach (2,3). W organizmie kreatyna występuje w postaci wolnej (Cr), jak i w postaci ufosforylowanej jako fosfokreatyna (PCr) (4). Podstawowym rezerwuarem puli kreatyny (PCr + Cr) są mięśnie szkieletowe (95% całkowitych zasobów kreatyny i fosfokreatyny organizmu) (4). Pozostałe 5% zasobów kreatyny występuje w mięśniu sercowym, a także w mięśniach gładkich (5), mózgu oraz jądrach (6). W mięśniach szkieletowych 40% całkowitej puli kreatyny stanowi wolna kreatyna, natomiast 60% całkowitej puli kreatyny to fosfokreatyna (7).

Rola kreatyny w organizmie jest związana przede wszystkim z jej ufosforylowaną formą, czyli fosfokreatyną, która jest substratem energetycznym, magazynowanym głównie w komórkach mięśniowych

i nerwowych (2,8). W reakcji katalizowanej przez kinazę kreatynową (z ang. creatine kinase, CK) fosfokreatyna rozpada się do kreatyny i jonu fosforowego. W procesie tym zostaje uwolniona energia, która wykorzystywana jest do resyntezy ATP, czyli adenozyntrifosforanu, podstawowego nośnika energii w komórce (9). Pod względem szybkości dostarczania ATP fosfokreatyna jest najważniejszym substratem energetycznym, występującym w mięśniach szkieletowych, dostarczającym 4 mole ATP na minutę (9).

Prawidłowy poziom kreatyny i fosfokreatyny ma kluczowe znaczenie również w podstawowym funkcjonowaniu centralnego systemu nerwowego m.in. w uwalnianiu neurotransmiterów czy przywracaniu gradientu jonowego po depolaryzacji błony komórkowej (1,10).

Celem niniejszej pracy było przedstawienie znaczenia suplementacji kreatyną w leczeniu wrodzonych zaburzeń metabolizmu kreatyny w organizmie, chorób neurodegeneracyjnych oraz zastosowanie kreatyny w rehabilitacji po urazach stawowo-mięśniowych, jak

i znaczenie suplementacji kreatyną w przeciwdziałaniu atrofii mięśniowej wywołanej unieruchomieniem.

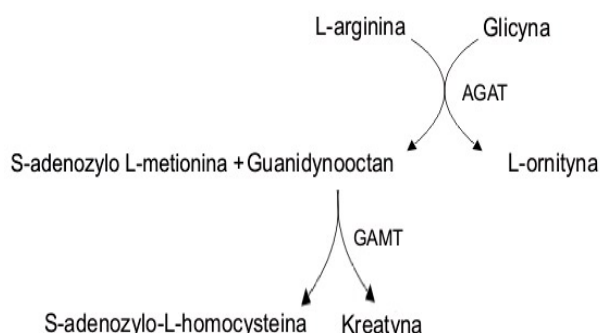
Synteza i obrót kreatyny w organizmie człowieka

Kreatyna jest syntetyzowana endogennie z trzech aminokwasów tj. glicyny, argininy i metioniny (Ryc.1) (11) za pośrednictwem enzymów: aminotransferazy glicynowej (AGAT) i metylotransferazy N-guanidynoocetanowej (GAMT) (5,7,12,13).

AGAT jest syntetyzowany w największych ilościach w nerkach i trzustce, GAMT w wątrobie i trzustce, natomiast transporter kreatyny (CrT) w nerkach, sercu i mięśniach szkieletowych (10).

W centralnym układzie nerwowym synteza mRNA AGAT i GAMT zachodzi w neuronach, astrocytach i oligodendrocytach (10). Natomiast syntezę transportera kreatyny (CrT) wykryto w neuronach, oligodendrocytach, komórkach endotelialnych mikropilarów, lecz nie w astrocytach (10,14).

Dzienny obrót metaboliczny całkowitej puli kreatyny do kreatyniny wynosi u dorosłej osoby około 2 gramy na dzień (8), co w przybliżeniu odpowiada około 1.7% całkowitej puli kreatyny w organizmie (13).



Ryc. 1. Synteza kreatyny w organizmie. AGAT – aminotransferaza glicynowa (z ang. *glycine amidinotransferase*); GAMT – metylotransferaza N-guanidynoocetanowa (z ang. *guanidinoacetate methyltransferase*) (na podstawie Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000)

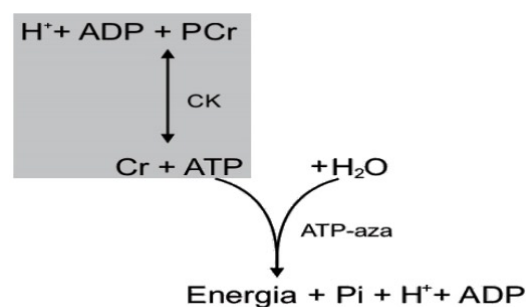
Spoczynkowe stężenie kreatyny w osoczu u osób będących na diecie mieszanej wynosi około 50 $\mu\text{mol} \cdot \text{l}^{-1}$ (7,13). Kreatyna jest transportowana we krwi w formie niezwiązanej i pobierana przez tkanki obwodowe, czyli głównie przez mięśnie szkieletowe, serce i mózg (2). Przy czym kreatyna posiada słabszą zdolność do przekraczania bariery krew–mózg niż krew–mięśnie i dlatego zdolność do syntezy endogennej kreatyny w centralnym układzie nerwowym (CUN) jest istotna (10,14).

Transport kreatyny do komórek docelowych z krwi następuje wbrew dużemu gradientowi stężeń, przy pomocy zależnego od jonów sodowych i chlorkowych białkowego transportera kreatyny, CrT (z ang. *creatine transporter*) (1). Jak dotąd poznano dwa geny, odpowiadające za ekspresję transportera kreatyny: CrT-1

i CrT-2. Ekspresja CrT-1 wydaje się zachodzić we wszystkich komórkach syntetyzujących kreatynę, natomiast ekspresja CrT-2 wydaje się zachodzić jedynie w gonadach męskich (w jądrach) (13).

W komórkach docelowych, m.in. w miocytach mięśni szkieletowych i w neuronach mózgu, kreatyna podlega odwracalnej reakcji katalizowanej przez kinazę kreatynową (CK), w której powstaje fosfokreatyna (Ryc. 2) (15).

Fosfokreatyna jest rezerwą energetyczną dostępną w komórkach organizmu, jednak reakcja kinazy kreatynowej przede wszystkim ma znaczenie w komórkach mięśniowych i nerwowych (5).



Ryc. 2. Reakcja z udziałem kinazy kreatynowej (CK) i reakcja hydrolizy ATP z udziałem ATP-azy (za Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000)

Wpływ suplementacji kreatyną na funkcjonowanie centralnego systemu nerwowego

Centralny układ nerwowy cechuje bardzo wysokie zapotrzebowanie na energię, dlatego reakcja kinazy kreatynowej jako najszybszy proces resyntezy ATP odgrywa kluczową rolę w metabolizmie mózgu (3). Fosfokreatyna w mózgu zużywana jest przede wszystkim jako źródło energii w podstawowych procesach tj. uwalnianie neurotransmiterów czy przywracanie gradientu jonowego po depolaryzacji błony komórkowej, jak również chroni centralny system nerwowy przed skutkami czasowego niedokrwienia i niedotlenienia (16). Wykazano ponadto, że fosfokreatyna odgrywa istotną rolę w procesie wzrostu aksonów (10). W badaniach eksperymentalnych u myszy, pozbawionych genu kinazy kreatynowej w mózgu, stwierdzono obniżenie inteligencji, spadek zdolności uczenia się i spowolnienie metabolizmu, co świadczy o istotnej roli tego systemu dla resyntezy źródeł energetycznych w tkance mózgowej (3,11,13). Stężenie kreatyny i fosfokreatyny w tkance mózgowej może wynosić około 20-50 $\text{mmol} \cdot \text{l}^{-1}$ i jest silnie zróżnicowane w różnych jej regionach (11).

Suplementacja kreatyną podnosi poziom całkowitej puli kreatyny w mózgu i poprawia w nim wydolność systemu fosfagenowego, co można obecnie zbadać metodą spektroskopii rezonansu magnetycznego (1,16).

Możliwości podwyższenia całkowitej puli kreatyny w mózgu są jednak ograniczone. Na podstawie dostępnych badań suplementacja monohydratem

kreatyny w całkowitej dawce dziennej 20 gram przez okres 4 tygodni prowadzi do 9% wzrostu całkowitej puli kreatyny w mózgu (12).

Wzrost zasobów fosfokreatyny w mózgu może przyczyniać się do polepszenia jakości i szybkości pracy mózgu (3). W badaniach Watanabe *i wsp.* (16) z zastosowaniem dawki 8 gramów na dzień przez 5 dni stwierdzono zwiększony pobór tlenu przez tkankę mózgową. Skuteczność suplementacji kreatyną dla poprawy pracy mózgu badano stosując testy matematyczne, w których stwierdzono wydłużoną zdolność do pracy umysłowej i opóźnienie w czasie rozwoju zmęczenia psychicznego (16).

Jednak inne badania, w których zastosowano 6 tygodniową suplementację kreatyną w dawce 0.03 g/kg na dzień u zdrowych młodych osób poddanych testom logicznym, nie potwierdziły jakiegokolwiek poprawy procesów poznawczych u badanych osób w porównaniu z grupą stosujących placebo (17).

Choć powyższe badania mają charakter eksperymentalny, warto zwrócić uwagę na potencjalny wpływ suplementu kreatyny na poprawę efektywności pracy centralnego układu nerwowego (16). Ponadto należy zbadać czy suplement kreatyny może poprawiać zdolności poznawcze osób zdrowych, czy jedynie osób upośledzonych umysłowo (17).

Ponadto należy zwrócić uwagę na korzyści przyjmowania suplementów kreatyny u osób stosujących dietę ubogą w kreatynę (wegetarianie). Przeciętna całkowita pula kreatyny w organizmie wynosi 125 mmol · kg⁻¹ suchej masy mięśniowej (1,18). U wegetarian zasoby całkowitej mięśniowej puli kreatyny są mniejsze i stanowią średnio 114-120 mmol · kg⁻¹ suchej masy mięśniowej (17).

Wyniki, wskazujące pozytywny wpływ stosowania suplementu kreatyny na zdolności poznawcze wegetarian, pochodzą z badań Rae *i wsp.* (3). Wykazano w nich, że suplementacja kreatyną wegetarian (przez sześć tygodni w dawce 5 gramów na dobę), czyli osób o niższych wyjściowych zasobach puli kreatynowej w organizmie, poprawia pamięć badanych, jak również przyczynia się do przyspieszenia czasu reakcji mierzonego w odpowiednich testach (3).

Zastosowanie suplementacji kreatyną w leczeniu wrodzonych zaburzeń metabolizmu kreatyny oraz w procesie rehabilitacji osób unieruchomionych

Wpływ suplementacji kreatyną na poprawę wydolności fizycznej został już rozpoznany w szerokim zakresie (8,15,18), natomiast możliwości wspomagania leczenia zaburzeń układu mięśniowego i nerwowego poprzez stosowanie monohydratu kreatyny wydają się być obiecujące, pomimo wciąż niepełnej wiedzy w tym zakresie.

Suplementy kreatyny stosowane są w medycynie i rehabilitacji, szczególnie w terapii wrodzonych za-

burzeń metabolizmu kreatyny. Zespół zaburzeń związanych z nieprawidłowym metabolizmem kreatyny w organizmie człowieka nazywany jest syndromem niedoboru kreatyny CDS (*creatine deficiency syndrome*) (7), objawia się głównie przez upośledzenie działania centralnego systemu nerwowego (10) i stanowi stosunkowo niedawno opisaną grupę zaburzeń (19).

Wrodzone zaburzenia metabolizmu endogennej kreatyny dzielą się na zaburzenia syntezy kreatyny (związanej z niedoborem enzymów katalizujących syntezę kreatyny AGAT i GAMT, patrz Ryc.1) oraz zaburzenia transportu kreatyny do komórek docelowych (7,19). Niedobór enzymu GAMT lub AGAT jest dziedziczony autosomalnie recesywnie, natomiast dziedziczenie niedoboru transportera kreatyny jest sprzężone z płcią (20).

Wspólnym symptomem wszystkich tych zaburzeń jest istotny niedobór kreatyny i fosfokreatyny w komórkach, przede wszystkim w komórkach centralnego układu nerwowego, co widoczne jest podczas badań spektroskopii fosforowej rezonansu magnetycznego *in vivo* (7). Ponadto badania z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazały, że niedobory GAMT i AGAT są odwracalne, a niedobory transportera kreatyny nie są już odwracalne pod wpływem suplementacji kreatyną (20). Niedobór enzymów GAMT i AGAT może być też wykrywany przez badanie własnej aktywności tych enzymów, a niedobór transportera kreatyny przez badanie jego poboru dkomórkowego w hodowli fibroblastów. Natomiast niedobór enzymów GAMT i AGAT, jak i niedobór transportera kreatyny mogą być wykryte podczas molekularnej analizy mutacji genów (19).

Zaburzenia metabolizmu kreatyny są możliwe do rozpoznania już w okresie niemowlęctwa (10). Objawy kliniczne wspólne dla tych zaburzeń to upośledzenie umysłowe i epilepsja oraz poważne zaburzenia ekspresji mowy, w tym mowy poznawczej (10,19,20), a także zachowania autystyczne i atrofia tkanki mózgowej (14), co wskazuje na zaburzenia funkcjonowania w obrębie istoty szarej mózgu (14,20). Ponadto badania szlaków ekspresji AGAT, GAMT i CrT, przeprowadzone na zarodkach szczurów w trakcie embriogenezy mogą być wskazówką dla dalszych badań, wykazujących czy wrodzone zaburzenia metabolizmu kreatyny mogą rozwijać się u ludzi już w okresie prenatalnym (10).

Interesujący jest fakt, że pacjenci z zaburzeniami syntezy i transportu kreatyny nie wykazują objawów miopatii sercowej, ani wyraźnych objawów miopatii mięśniowej w pewnych obszarach tej tkanki, przy jednoczesnym wyczerpaniu zasobów kreatyny w innych obszarach tkanki mięśniowej (19).

Pierwszy przypadek niedoboru enzymu metylo-transferazy N-guanidynoocetanowej (patrz ryc. 1), który katalizuje drugi etap syntezy kreatyny, został od-

kryty w 1994 r. Objawem charakterystycznym dla tego zaburzenia jest obniżenie siły mięśniowej i hipotonia mięśniowa (4,13), a u starszych pacjentów również autyzm z tendencją do samookaleczeń (7). Niedobór GAMT charakteryzuje się nadmierną koncentracją kwasu guanidynooctanowego i brakiem lub niskim poziomem kreatyny we krwi i osoczu, mózgu i płynie mózgowo-rdzeniowym oraz w moczu (4,7,13). Jak wykazano, kwas guanidynooctanowy ma działanie neurotoksyczne (7) i epileptogeniczne (20) i gromadząc się w tkankach, jest prawdopodobnie przyczyną epilepsji i pozapiramidalnych zaburzeń ruchu (20). Dlatego obraz kliniczny objawów niedoboru GAMT jest poważniejszy niż niedoboru AGAT (20). Dodatkowo kwas guanidynooctanowy konkuruje z kreatyną o dostęp do receptora zarówno na poziomie transportu dkomórkowego i reakcji kinezy kreatynowej (20).

Doustna suplementacja kreatyną poprawia kliniczny obraz niedoboru GAMT (7). Dawka monohydratu kreatyny na poziomie 0.35–2.0 g/kg m.c./dobę przez okres kilku miesięcy podwyższa (o ok. 50%) całkowitą pulę kreatyny w organizmie, choć występują różnice międzypersoniczne (7,10,13,19). Badania wykazują przypadki uzupełnienia niedoborów kreatyny w mózgu nawet do 75–90% wartości prawidłowych w okresie 26 miesięcy suplementacji (20). Jednak pomimo, że u pacjentów z niedoborem GAMT znikają objawy epilepsji i zaburzeń pozapiramidalnych, to wciąż pozostają oni poważnie upośledzeni (20).

Wartym uwagi jest fakt, że uzupełnienie suplementacji kreatyną, ornityną i dietą niskoargininową pozwoliło dodatkowo zmniejszyć stężenie kwasu guanidynooctanowego w mózgu, osoczu i moczu oraz całkowicie powstrzymać napady padaczkowe (7,13,19). Suplementacja ornityną z jednoczesnym obniżeniem argininy w diecie stymuluje odwracalną reakcję AGAT w kierunku syntezy argininy i glicyny, przez co usuwany jest nadmiar kwasu guanidynooctanowego (13). Suplementacja kreatyną, stosowana równolegle z suplementacją ornityną, pozwala natomiast uzupełnić niedobór syntezowanej endogennie kreatyny (13). Badania przeprowadzone na dziecku z niedoborem GAMT wykazały wzrost do 76% wartości prawidłowych całkowitej puli kreatyny w mózgu oraz wzrost do 85% wartości prawidłowych puli fosfokreatyny w mózgu po rocznej suplementacji kreatyną w wysokości 400 mg/kg masy ciała na dobę oraz ornityną w dawce 100 mg/kg masy ciała na dobę z jednoczesnym ograniczeniem argininy w diecie do 45 mg/kg masy ciała na dobę (20).

Niedobór enzymu glicynoaminotransferazy (AGAT), który katalizuje pierwszy etap syntezy kreatyny, został opisany po raz pierwszy w 2000 roku (7,13). Niedobór AGAT charakteryzuje się obniżonym wydalaniem kwasu guanidynooctanowego wraz z moczem oraz obniżeniem stężenia i zawartości kreatyny

i fosfokreatyny w osoczu, mózgu oraz moczu (13), przy jednoczesnym braku zaburzeń mięśniowych (7).

Doustna suplementacja kreatyną poprawia kliniczny obraz niedoboru AGAT (13). Zastosowanie kreatyny w dawce 400 mg/kg m.c./dobę zwiększyło całkowitą pulę kreatyny w mózgu o 40% już po 3 miesiącach stosowania, i o 80% w stosunku do wartości początkowych po 9 miesiącach suplementacji (7,13). Dzięki suplementacji nastąpiła poprawa zdolności postrzegania i poziomu cech motorycznych oraz nieco wolniejsza poprawa zdolności poznawczych i językowych (7,13,19). Kolejne badania potwierdziły możliwość uzupełniania niedoborów kreatyny w mózgu do 90–100% wartości prawidłowych w okresie 16 miesięcy suplementacji (20).

Niedobór transportera kreatyny, który odpowiada za dkomórkowy transport kreatyny, został opisany po raz pierwszy w 2001 roku (13). Objawy charakterystyczne dla tego zaburzenia to upośledzenie umysłowe, opóźnienie rozwoju intelektualnego, opóźnienie rozwoju mowy, epilepsja i zachowania autystyczne (21). Choroba ma charakter progresywny wraz z wiekiem, przez co u pacjentów w wieku siedemnastu lat odnotowano atrofię mózgową i wyjątkowo niski iloraz inteligencji ($IQ = 36$) (7,13). Niedobór CrT-1 charakteryzuje się brakiem kreatyny i fosfokreatyny w mózgu, a podwyższonym poziomem kreatyny w osoczu i moczu. Poziom kwasu guanidynooctanowego w osoczu i moczu, jak również poziom kreatyniny we krwi, pozostaje w tym zaburzeniu bez zmian (13,21). Pomimo braku CrT-1 transport kreatyny do mięśni może pozostać na prawidłowym poziomie, choć mechanizm tego zjawiska nie został poznany (13). Doustna suplementacja kreatyną (0.34 g/kg m.c./dobę) przez kilka miesięcy nie zwiększyła stężenia kreatyny w mózgu i nie poprawiła obrazu klinicznego choroby (19,21). Zatem suplementacja kreatyną w leczeniu wrodzonych zaburzeń transportera kreatyny jest nieefektywna (7).

Ponadto, ponieważ skutki wrodzonego niedoboru AGAT lub GAMT mogą być przynajmniej częściowo odwracalne dzięki suplementacji kreatyną, wydawało się, że centralny układ nerwowy może zaspokajać swoje zapotrzebowanie na kreatynę przynajmniej częściowo dzięki własnej produkcji kreatyny w większości części mózgu. Jednak, chociaż centralny układ nerwowy pacjentów z niedoborem CrT-1 powinien syntezować AGAT i GAMT prawidłowo, to zasoby kreatyny w mózgach tych pacjentów pozostają istotnie niskie (10).

Podsumowując, wstępne rezultaty prób terapii zaburzeń niedoboru aminotransferazy i metylotransferazy z zastosowaniem monohydratu kreatyny wydają się być obiecujące, podczas gdy we wrodzonych zaburzeniach niedoboru transportera kreatyny nie istnieją jak dotąd żadne skuteczne możliwości

leczenia (7,13).

Oprócz wrodzonych zaburzeń metabolizmu kreatyny suplementacja kreatyną znajduje zastosowanie w terapii zaburzeń neurodegeneracyjnych (11,15,22). W wielu z tych patologii wykryto zaburzenia metabolizmu kreatyny w centralnym układzie nerwowym, objawiające się obniżeniem całkowitej puli kreatyny, spadkiem zawartości fosfokreatyny, zmniejszeniem aktywności kinazy kreatynowej oraz spadkiem stężenia transportera kreatyny (13). Suplementację kreatyną próbowano zastosować w terapii choroby Parkinsona, choroby Alzheimer, płasawicy Huntingтона, stwardnieniu zanikowym bocznym, w miopatiach mitochondrialnych (2,5,13) oraz w terapii zaburzeń neuromięśniowych, takich jak dystrofie i atrofie (18,22).

Z dotychczas przeprowadzonych badań wynika, że suplementacja kreatyną nie wpływa w większości przypadków na efekty leczenia (11), choć może poprawiać sprawność pacjenta poprzez zwiększenie jego masy mięśniowej, siły mięśniowej i wydolności fizycznej (2,5,13).

W chorobie Alzheimer, kreatyna może jedynie kompensować uszkodzony metabolizm energetyczny komórek nerwowych we wczesnym stadium przebiegu choroby, uzupełniając poziom energii w komórce i stymulując oddychanie mitochondrialne (11).

W przypadku choroby Parkinsona odnotowano działanie neuroprotektoryjne kreatyny w badaniach *in vitro* (14). W badaniach klinicznych na ludziach suplementacja kreatyną poprawiała samopoczucie pacjentów i siłę mięśniową, gdy zastosowano równocześnie trening siłowy (14), nie wpłynęła natomiast na stopień rozwoju choroby (14).

Pomimo kontrowersji w badaniach nad przydatnością suplementacji kreatyną w omawianych zaburzeniach, istnieją nieliczne doniesienia o neuroprotektoryjnym działaniu tego suplementu (3,13,23), choćby poprzez ochronę zapasów ATP w centralnym układzie nerwowym (4,11). Obiecujące efekty suplementacji kreatyną w terapii zaburzeń neurodegeneracyjnych znalazły potwierdzenie w badaniach na zwierzętach (12,13).

W przypadku płasawicy Huntingтона suplementacja kreatyną myszy, rozpoczęta w okresie rozwojowym w dawce 1-3% masy ciała, opóźniła rozwój dysfunkcji ruchowych i spowodowała wzrost przeżywalności tych osobników (24). Analiza tkanki mózgowej tych myszy wykazała spadek poziomu atrofii neuronów oraz wzrost stężenia w mózgu kreatyny i N-acetylaspartamu, który jest wskaźnikiem poziomu energii komórkowej (24). Badania te wskazują, że suplementacja kreatyną może wspomagać terapię pacjentów z płasawicą Huntingтона (24).

Badania z zastosowaniem spektroskopii rezonansu magnetycznego, przeprowadzone na ludziach, wykazały 7,2% wzrost stężenia kreatyny i 16% wzrost

stężenia N-acetylaspartamu w mózgu po 4 miesiącach suplementacji kreatyną (14). Choć wciąż nie wiadome jest, czy i w jakim stopniu kreatyna może wspomagać terapię pacjentów z Płasawicą Huntingтона, to pojedyncze przypadki pacjentów wskazują na poprawę zdolności ruchowych i neuropsychicznych oraz poprawę zdolności funkcjonalnych mięśni po suplementacji monohydratem kreatyny (14).

Zastosowanie suplementacji kreatyną w leczeniu schorzeń neurodegeneracyjnych wymaga jednakże dalszych badań.

W obrębie encefalomiopatii mitochondrialnych, które spowodowane są biochemicznymi i genetycznymi zaburzeniami funkcjonowania mitochondriów w komórce mięśniowej, najczęściej występującym zaburzeniem jest syndrom MELAS, objawiający się przez miopatie mitochondrialne, encefalopatie, zakwaszenie mleczanowe i epizody zawałopodobne (14). Suplementacja kreatyną zastosowana w leczeniu syndromu MELAS wycisza ataki i poprawia zakres słownictwa pacjenta oraz zwiększa wydolność fizyczną mięśni (14).

Suplementacja kreatyną polepsza funkcjonowanie dzieci z syndromem Leigh'a (14). Syndrom ten również należy do encefalomiopatii mitochondrialnych, objawia się ogniskami zapalnymi w centralnym układzie nerwowym, a główną jego przyczyną jest zaburzenie procesu fosforylacji oksydacyjnej w mitochondriach komórek mięśniowych (14).

Suplementacja kreatyną może też wspomagać rehabilitację osób, które doznały uszkodzenia mózgu lub rdzenia kręgowego na skutek uderzenia w głowę lub urazów powypadkowych (24). Badania na szczurach z powypadkowymi obrażeniami mózgu wykazały, że jednomiesięczna suplementacja kreatyną zredukowała stopień uszkodzenia mózgu (24). O skuteczności suplementu kreatyny w zmniejszeniu powypadkowego uszkodzenia tkanki mózgowej decyduje szybkość jej zaaplikowania bezpośrednio do uszkodzonej tkanki. Gdy mózg lub rdzeń kręgowy doznają uszkodzenia na skutek urazu, wtórne następstwa wypadku, wywołane przez częściowe niedokrwienie i pogorszenie energetyki komórek wokół miejsca uszkodzenia, są nawet groźniejsze niż pierwotne. Ponieważ monohydrat kreatyny potrafi częściowo zmniejszać rezultaty czasowego niedokrwienia, jego natychmiastowe zastosowanie w miejscu uszkodzenia w centralnym układzie nerwowym może działać neuroprotektoryjnie. Błyskawiczna aplikacja suplementu w miejsce uszkodzenia jest istotna, ponieważ kreatyna powoli przekracza barierę krew-mózg i dlatego zalecane jest podanie jej przez perfuzję lub bezpośrednio do komory mózgowej (14).

Chociaż skala przeciwdziałania przez kreatynę następstwom uszkodzenia mózgu jest raczej niewielka, to podanie suplementu kreatyny po incydencie

uszkodzenia tkanki mózgowej polepsza obraz kliniczny takich pacjentów, czego objawem jest poprawa zachowań poznawczych i samoobsługi chorego, jak i poprawa komunikacji interpersonalnej w porównaniu do grupy kontrolnej (14).

Suplementacja kreatyną przyspiesza również leczenie stanów pooperacyjnych (23). Należy podkreślić wpływ suplementacji kreatyną w połączeniu z treningiem siłowym na stymulację hipertrofii mięśniowej zwłaszcza w czasie rehabilitacji unieruchomionych pacjentów (26).

W trakcie rehabilitacji po unieruchomieniu spowodowanym urazami stawowo-mięśniowymi lub złamaniami połączenie krótkotrwałego treningu z obciążeniem i suplementacji kreatyną może zapobiec atrofii mięśniowej pacjenta i zwiększyć jego siłę fizyczną, a przez to przyspieszyć proces rekonwalescencji i zmniejszyć ryzyko ponownego uszkodzenia (25). Powyższa strategia wspomagania rehabilitacji może stanowić tańszą i mniej inwazyjną alternatywę dla operacji (25).

Stosowana podczas unieruchomienia doustna suplementacja kreatyną zapobiega atrofii mięśniowej. Stosowana podczas rehabilitacyjnego treningu siłowego po unieruchomieniu pacjenta, stymuluje hipertrofię mięśniową i zwiększa zdolności funkcjonalne mięśni (26). W badaniach, w których unieruchomiono jedną kończynę dolną (b.d.) pacjentów przydzielonych do grup suplementowanych kreatyną i do grup placebo na okres dwóch tygodni, przekrój poprzeczny mięśni nogi unieruchomionej zmalał o 10 % w grupie suplementowanej i o 25% w grupie placebo. Koncentracja fosfokreatyny w tkance mięśniowej unieruchomionej kończyny dolnej zmalała o 15% poniżej wartości prawidłowych, natomiast suplementacja kreatyną całkowicie zapobiegała temu spadkowi (26). Ponadto podczas 10 tygodniowej rehabilitacji wymiary poprzecznego przekroju mięśniowego i zdolność do wykonania pracy powracały w szybszym tempie w grupie, w której zastosowano suplementację kreatyną. Przekrój poprzeczny włókien mięśniowych I i II kończyny dolnej unieruchomionej wzrósł po trzecim i dziesiątym tygodniu rehabilitacji w odniesieniu do wartości na koniec okresu unieruchomienia w grupie suplementowanej kreatyną odpowiednio o 9% i 14%, natomiast w grupie placebo odpowiednio o 15% i 21% (26). Zdolność do wykonywania pracy wzrosła po trzecim i dziesiątym tygodniu rehabilitacji w porównaniu do wartości z końca okresu unieruchomienia, w grupie suplementowanej kreatyną odpowiednio o 42% i 52%, natomiast w grupie placebo odpowiednio o 29% i 35% (26). Siła maksymalna mięśni, mierzona dynamometrem, wzrosła po trzecim i dziesiątym tygodniu rehabilitacji w odniesieniu do wartości na koniec okresu unieruchomienia w grupie suplementowanej kreatyną odpowiednio o 38% i 50%, natomiast

w grupie placebo odpowiednio o 32% i 42% (26).

Ponadto badania przeprowadzone na pacjentach z chorobami neuromięśniowymi i dystrofią mięśniową wykazują, że suplement kreatyny stosowany po okresie unieruchomienia pacjenta zwiększa zdolności funkcjonalne mięśni nawet bez jednoczesnego zastosowania rehabilitacji (26).

Należy wspomnieć, że pozytywne działanie suplementacji kreatyny odnotowano także w terapii wspomagającej leczenie łagodnej hipercholesterolemii i hipertriglicerydolemii (1, 10, 18). W badaniach Earnest *i wsp.* (1996) suplementacja kreatyną obniżyła całkowity poziom cholesterolu w osoczu o 5%, trójglicerydów o 23% i lipoprotein VLDL o 22% po 8 tygodniach suplementacji kreatyną w ilości 5 g na dobę. Mechanizm wpływu suplementu kreatyny na poprawę profilu lipidowego w leczeniu hipercholesterolemii nie został jednak poznany (18,27).

Trwają również badania nad wpływem suplementacji kreatyną na polepszenie możliwości intelektualnych i poprawę pamięci (13), a także jako czynnika zwiększającego przeżywalność przeszczepionych komórek w terapii transplantacyjnej, szczególnie w takich schorzeniach jak: choroba Parkinsona, płasawica Huntingtona czy zawał mięśnia sercowego (14).

Podsumowanie

Suplementacja kreatyną ma zastosowanie nie tylko w sporcie, ale i w terapii zaburzeń mięśniowych i nerwowych (7), choć wiedza na temat korzyści i ograniczeń suplementacji kreatyną w medycynie jest wciąż niekompletna (22).

Suplementacja kreatyną może być istotnym czynnikiem wspomagającym terapię kliniczną zaburzeń syntezy i transportu kreatyny (12,22).

Możliwości zastosowania suplementów kreatyny w leczeniu zaburzeń neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera czy Parkinsona (22) oraz w leczeniu uszkodzeń centralnego układu nerwowego, są obiecujące. W przypadku rehabilitacji, a także podczas leczenia stanów pooperacyjnych suplementy kreatyny wydają się wpływać na przyspieszenie czasu rekonwalescencji (23,26).

Jak dotąd nie wykazano, iż stosowanie kreatyny może negatywnie wpływać na zdrowie, pod warunkiem przyjmowania jej zgodnie z zaleceniami i po wykluczeniu przeciwwskazań (6).

Obecnie na rynku oprócz monohydratu kreatyny dostępnych jest wiele innych związków zawierających kreatynę. Konieczne są dalsze badania, które poszerzą wiedzę na temat możliwości zastosowania różnych suplementów kreatyny w terapii zaburzeń i patologii oraz w rehabilitacji. Ponieważ nowe dostępne związki kreatyny różnią się od monohydratu kreatyny poziomem wchłaniania i specyficznym oddziaływaniem na organizm mogą one też okazać się skuteczniejsze

w terapii wrodzonych zaburzeń metabolizmu kreatyny, zaburzeń neurodegeneracyjnych i rehabilitacji. Do grupy nowych związków kreatyny należą m.in.: ester etylowy kreatyny, pirogronian kreatyny, cytrynian kreatyny, jabłczan kreatyny, alfa-ketoglutaran kreatyny. Z dostępnych rynkowych opisów preparatów można wnioskować, iż są to dodatkowo wprowadzane (na zasadzie mieszaniny chemicznej) do produktu z monohydratem kreatyny suplementy tj. pirogronian, czyli ketokwas oraz kwasy karboksylowe, będące intermediatami cyklu Krebsa tj. cytrynian, alfa-ketoglutaran, jabłczan (9). W grupie suplementów kreatyny jest również monohydrat kreatyny o zasadowym pH (tzw. Kre-alkalyn). Ma on zapobiegać nadmiernej przemianie kreatyny do kreatyniny w kwaśnym środowisku żołądka i zapewniać przez to szybkie i efektywne wchłanianie oraz właściwe wysycenie komórek kreatyną.

Konieczne są dalsze badania, które poszerzą wiedzę na temat możliwości zastosowania suplementów kreatyny w terapii różnych patologii oraz w rehabilitacji.

Piśmiennictwo

1. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000; 80: 1107-213.
2. Kley R, Vorgerd M, Tarnopolsky M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24: CD004760.
3. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci* 2003; 1529: 2147-50.
4. Benzi G, Ceci A. Creatine as nutritional supplementation and medicinal product. *J Sports Med Phys Fitness* 2001; 41: 1-10.
5. Guerrero-Ontiveros ML, Wallimann T. Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem* 1998; 184: 427-37.
6. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ i wsp. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 95-104.
7. Schulze A. Creatine deficiency syndromes. *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 143-50.
8. Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER i wsp. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 706-17.
9. Guyton AC, Hall JE. Medical Physiology. W: Guyton AC, Hall JE., red. *Sport Physiology*. Philadelphia: Elsevier Inc. 2006: 1055-66.
10. Braissant O, Henry H, Villard AM i wsp. Creatine synthesis and transport during rat embryogenesis: spatiotemporal expression of AGAT, GAMT and CT1. *BMC Dev Biol* 2005; 26: 5-9.
11. Bürklen TS, Schlattner U, Homayouni R i wsp. The Creatine Kinase/Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK-Inactivation, APP-CK Complexes and Focal Creatine Deposits. *J Biomed Biotechnol* 2006; 3: 35936.
12. Ohtsuki S, Tachikawa M, Takanaga H i wsp. The blood-brain barrier creatine transporter is a major pathway for supplying creatine to the brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22: 1327-35.
13. Wyss M, Schulze A. Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience* 2002; 112: 243-60.
14. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U i wsp. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull* 2008; 76: 329-43.
15. Brudnak MA. Creatine: are the benefits worth the risk? *Toxicol Lett* 2004; 150: 123-30.
16. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res* 2002; 42: 279-85.
17. Rawson ES, Lieberman HR, Walsh TM i wsp. Creatine supplementation does not improve cognitive function in young adults. *Physiol Behav* 2008; 95: 130-4.
18. Clark JF. Creatine and Phosphocreatine: A Review of Their Use in Exercise and Sport. *J Athl Train* 1997; 32: 45-51.
19. Stromberger C, Bodamer OA, Stöckler-Ipsiroglu S. Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 299-308.
20. Bianchi MC, Tosetti M, Battini R i wsp. Treatment monitoring of brain creatine deficiency syndromes: a ¹H- and ³¹P-MR spectroscopy study. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 548-54.
21. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM i wsp. X-linked creatine transporter defect: an overview. *J Inherit Metab Dis* 2003; 26: 309-18.
22. Derave W, Eijnde BO, Hespel P. Creatine supplementation in health and disease: what is the evidence for long-term efficacy? *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 49-55.
23. Mihic S, MacDonald JR, McKenzie S, Tarnopolsky MA. Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 291-6.
24. Mattson MP. Creatine: prescription for bad genes and a hostile environment? *The Journal Club section of TINS; TINS* 2000; 23: 511.
25. Cramer JT, Stout JR, Culbertson JY, Egan AD. Effects of creatine supplementation and three days of resistance training on muscle strength, power output and neuromuscular function. *J Strength Cond Research* 2007; 21: 668-77.
26. Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M i wsp. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *J Physiol* 2001; 536: 625-33.
27. Earnest CP, Almada AL, Mitchell TL. High-performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clin Sci (Lond)*; 1996; 91:113-8.

Otrzymano: 01 grudnia, 2009

Zaakceptowano: 24 grudnia, 2009

Adres do korespondencji:

Lucyna Kiszczyk

Zakład Teorii i Metodyki Gimnastyki

Akademia Wychowania Fizycznego

Al. Jana Pawła II 28

31-571 Kraków

Tel. 790698605

email: lucyna.kiszczyk@gmail.com