

Krystian Awgul, Daniel Głębowski, MikołajKopeć, Tomasz Sroczyński

POTENCJALNE KORZYŚCI I EFEKTY UBOCZNE WYNIKAJĄCE Z SUPLEMENTACJI KREATYNY

Katedra i Zakład Fizjologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *A. Pawlik*

Słowa kluczowe: kreatyna, process anaboliczny, terapia.
Key words: creatine, anabolic processes, treatment.

Rynek suplementów diety w samych Stanach Zjednoczonych sięga miliardów dolarów, przy czym udział kreatyny ocenia się na około 200 milionów dolarów. Efekty anaboliczne otrzymywane po suplementacji kreatyny czynią wyczynowych sportowców jednymi z najczęstszych odbiorców. Jednak coraz częściej pojawiają się przesłanki ku temu, aby wykorzystać ten efekt w schorzeniach przebiegających z nadmiernym katabolizmem i wyniszczeniem chorych. Istnieje jednak obawa o pojawienie się niekorzystnych skutków jej stosowania, wśród których najczęściej wymieniane są choroby nerek, dysfunkcje wątroby czy dyskomfort żołądkowo-jelitowy. Poniższa praca jest przeglądem najnowszej literatury na temat efektów działania kreatyny, zasad jej stosowania oraz potencjalnych korzyści i przede wszystkim efektów ubocznych suplementacji. Omówione zostaną dwie najpopularniejsze w Polsce formy kreatyny.

METABOLIZM KREATYNY

Endogenna synteza kreatyny, której docelowym miejscem występowania są tkanki o wysokim metabolizmie jak mięśnie czy mózg, zachodzi na zasadzie dwuetapowej reakcji enzymatycznej. Przy udziale nerkowej transamidynazy arginino-glicynowej z argininy oraz glicyny, powstaje produkt pośredni – guanidinoocetan oraz produkt uboczny – ornityna. Kolejny etap ma miejsce w wątrobie, gdzie do cząsteczki guanidinoocetanu zostają dołączone grupy metylowa oraz fosforanowa, pochodzące odpowiednio z S-adenozylometioniny oraz adenozy-5'-trifosforanu (ATP). W ten sposób, w ciągu doby powstaje od 1 do 2 gramów fosforanu kreatyny, który w 95% jest dystrybuowany do mięśni szkieletowych, gdzie odpowiada za regenerację ATP podczas odwracalnej reakcji katalizowanej przez kinazę kreatynową (CK). Fosforan kreatyny jest zatem niejako rezerwą energetyczną, dla odtwarzania ATP, głównie podczas krótkotrwałego, intensywnego wysiłku. Dodatkowym źródłem kreatyny jest pokarm, głównie mięso oraz ryby. Przeciętna dieta dostarcza dziennie 1–2 gramy egzogennej kreatyny. Autorzy podają, że przyswajalność egzogennej kreatyny, zwłaszcza suplementowanej, ściśle koreluje z jednoczesną podażą

glukozy lub mieszaniny białkowo-węglowodanowej, skutkując wyższymi poziomami magazynowanych węglowodanów i kreatyny w mięśniach (1). Całkowita zawartość kreatyny w organizmie człowieka jest zależna od masy ciała, głównie masy mięśniowej, i oceniana średnio na 120–140 g. Dobowe wydalanie, w postaci jej metabolitu – kreatyniny, wynosi ok. 2 g. Kreatynina powstaje przed wszystkim w mięśniach szkieletowych, w wyniku nieodwracalnej, nieenzymatycznej reakcji dehydratacji z odszczepieniem grupy fosforanowej.

Anaboliczny efekt działania kreatyny na mięśnie nie został jeszcze w pełni wyjaśniony. Istnieje kilka teorii, spośród których najbardziej prawdopodobną wydaje się aktywacja szeregu anabolicznych cząsteczek sygnałowych. Kreatyna dostaje się do komórki poprzez kotransporter kreatynowy (CrT) $2\text{Na}^+:\text{1Cl}^-:\text{1}$ kreatyna, a zatem na etapie transportu może dochodzić do obrzęku komórkowego, który jak się podejrzewa, działa jako czynnik stymulujący ekspresję genów i produkcję białek związanych z przerostem mięśnia. Już 10-dniowa suplementacja kreatyny powoduje modulację mRNA odpowiadającego genom i białkom odpowiedzialnym za wrażliwość osmotyczną komórki. Te z kolei mogą stymulować ekspresję kolejnych genów związanych z odpowiedzią anaboliczną komórki. Zgodnie z tymi badaniami wykazano, że zwiększa się w mięśniach ekspresja genów insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1) i 2 (IGF-2) w spoczynku, jednak nie podczas lub po wysiłku. Badania sugerują zatem, że za anaboliczny efekt działania kreatyny odpowiedzialna jest wzrost ekspresji genów czynników wzrostu oraz białek sygnałowych (2).

SUPLEMENTACJA W SPORCIE

W zależności od badań oraz indywidualnych predyspozycji osobniczych, suplementacja kreatyny zwiększa jej zawartość w mięśniach średnio od 20 do 40%. Jak wcześniej wspomniano na wynik końcowy pozytywnie wpływa łączenie suplementu z odpowiednimi pokarmami. Intensywny wzrost zawartości kreatyny w mięśniach podczas suplementacji, nazywany fazą wysycania, może być osiągnięty przy podaży kreatyny na poziomie 3 g na dobę przez miesiąc lub 20 g na dobę przez 4–5 dni. Poziom kreatyny może być następnie utrzymywany w fazie plateau poprzez codzienną suplementację w ilości 2–3 g kreatyny. Jednocześnie podkreśla się ogromne indywidualne predyspozycje do wzrostu poziomu kreatyny w mięśniach i utrzymaniu go na wyższym poziomie podczas suplementacji sięgające od 0 do 40% (3).

Podczas gdy szeroko zakrojone badania wyczerpująco opisują bezpieczeństwo oraz korzyści wynikające z suplementacji kreatyny, przede wszystkim pod postacią monohydratu kreatyny, niektóre środowiska zajmujące się zdrowiem publicznym ostrzegają przed takim postępowaniem mając na względzie efekty uboczne w postaci znacznego przyrostu masy ciała, dolegliwości żołądkowo-jelitowych (3) oraz indywidualnej predyspozycji do wystąpienia dysfunkcji nerek (4). Jednak badania dotyczące efektów ubocznych nie dostarczają przekonujących dowodów na poparcie tych tez.

MONOHYDRAT KREATYNY

Monohydrat kreatyny jest pierwszą formą kreatyny dostępną na rynku, od lat stosowaną przez wyczynowych sportowców. Komitet Naukowy ds. Żywności (SCF) opublikował w roku 2000 raport dotyczący efektów ubocznych przewlekłego stosowania kreatyny u sportowców. Nie wykazano w nim żadnych negatywnych skutków takiego postępowania, poza epizodycznymi skurczami oraz pęknięciami mięśni, odwodnieniem, zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi i zawrotami głowy. Nie należy jednak bezwzględnie łączyć tych zaburzeń z suplementacją kreatyny, gdyż nie wykazano żadnej bezpośredniej korelacji. Poszerzone badania w 2004 r., przeprowadzone przez Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA), potwierdziły bezpieczeństwo stosowania pozbawionego zanieczyszczeń monohydratu kreatyny. W badaniu wzięli udział młodzi sportowcy, którym podawano 15,75 g kreatyny przez 5 dni, następnie od 5 do 10 g dziennie przez okres 21 miesięcy. Ta długoterminowa obserwacja wykazała brak wpływu na wyniki kliniczne badanej populacji, które obejmowały badania krwi z markerami hematologicznymi, enzymy wątrobowe i mięśniowe oraz badanie moczu (5).

Prace publikowane w ostatnich latach skupiają się głównie na efekcie stosowania kreatyny wśród zdrowych dorosłych, zwłaszcza sportowców oraz osób powyżej 55 roku życia. Badania te dotyczyły zwykle małej grupy pacjentów ($n=8-16$), ze zróżnicowaną formą suplementacji, zarówno w aspekcie fazy wysycania jak i dawek podtrzymujących. W niektórych pracach brak jest informacji o postaci kreatyny (np. jako monohydrat czy jabłczan) lub sposobu dawkowania (6).

Dyskomfort żołądkowo-jelitowy oraz skurcze mięśniowe były najczęstszymi dolegliwościami w grupie pacjentek po menopauzie poddanych suplementacji 7 g kreatyny w dwóch dawkach przez okres 12 miesięcy (7). Ponadto wykazano wzrost o ok. 1 kg beztłuszczowej masy ciała wśród osób powyżej 55 roku życia przyjmujących kreatynę w stosunku do tych bez suplementacji. Dawki wahały się od 3 do 9 g dziennie lub tylko w dni treningu.

Opisywane retrospektywnie przypadki niekorzystnego wpływu na nerki podaje się w wątpliwość, ponieważ brak w tych opisach informacji o przyjmowanym produkcie, stopniu jego zanieczyszczenia, spożywania jednocześnie innych suplementów lub substancji psychoaktywnych. Dodatkowo badania prospektywne nie zobrazowały żadnych niepożądanych efektów stosowania monohydratu kreatyny wobec czynności nerek nie tylko u zdrowych dorosłych, ale także u pacjentów z cukrzycą typu 2 (8), obciążeniami kardiologicznymi (9) oraz fibromialgią (10). Badanymi parametrami była szybkość filtracji kłębuszkowej (klirens $^{51}\text{Cr-EDTA}$), mocznik w surowicy i moczu, elektrolity oraz białko, w tym albuminy. Uzupełnienie tych badań stanowi opis pojedynczego przypadku młodego mężczyzny z jedną nerką i łagodnym spadkiem filtracji kłębuszkowej, którego poddano bogato białkowej diecie oraz 30-dniowej suplementacji kreatyny z zastosowaniem fazy wysycania. Autorzy na podstawie otrzymanych wyników stwierdzili brak wpływu krótkotrwałej suplementacji na funkcję nerki (11). Należy jednak pamiętać, że pomimo otrzymania oczekiwanych, pozytywnych rezultatów, pojedynczy przypadek nie może być bezkrytycznie odniesiony do możliwych wyników otrzymywanych w populacji.

Wyniki laboratoryjne aktywności enzymów wątrobowych podczas przyjmowania kreatyny przez młodych sportowców (12), pacjentów kardiologicznych (13) oraz kobiety po menopauzie (7), także nie wykazywały żadnych odchyień od normy. Aczkolwiek wśród kulturystów przyjmujących także wiele innych suplementów wykazano wzrost ryzyka wystąpienia toksycznego zapalenia wątroby (14). Meta-analiza dotycząca nietolerancji ciepła oraz odwodnienia wśród sportowców, udo- wodniła brak związku występowania tych objawów ze stosowaniem kreatyny (15). Opisano natomiast pojedyncze przypadki wystąpienia zakrzepicy żyłnej u młodych mężczyzn, która jednak nigdy nie nawróciła po odstawieniu suplementu i włączeniu leczenia (16).

Bazując na wynikach klinicznych, u osób suplementujących kreatynę obserwuje się wzrost wychwytu glukozy, zwłaszcza przy jednoczesnym wspomaganiu wysiłkiem fizycznym. Ponadto kreatyna może potencjalnie zwiększać wydajność transporterów glukozy (GLUT) oraz kinazy aktywowanej 5'AMP (AMPK), co skutkuje zmniejszeniem oporności na insulinę. Jednakże badania na ten temat mają wiele ograniczeń, co czyni je trudnymi do przeprowadzenia i odniesienia do innych populacji (17).

Literatura nie opisuje żadnych efektów ubocznych suplementacji monohydratu kreatyny na poziomie 5 g na dobę u osób zdrowych i chorych z obciążeniami kardiologicznymi, cukrzycą typu 2, depresją, fibromialgią, chorobą Parkinsona. Sporadycznie obserwowane działania niepożądane wystąpiły głównie u osób przewlekłe chorych z rozpoznaniem choroby Huntingtona (HD), przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), glikogenozą (GSD) typu V. Osoby te były zwykle poddane dużym dawkom kreatyny (do 30 g na dobę w przypadku HD) (4).

JABŁCZAN KREATYNY

Przegląd literatury dostarcza znacznie więcej informacji na temat monohydratu kreatyny niż jabłczanu, który jednak staje się coraz popularniejszym zamiennikiem. L-jabłczan, powstaje w organizmie z L-cytrynianu, w przebiegu cyklu kwasów trójkarbonsowych (TCA), natomiast syntetyczna produkcja kwasu jabłkowego to mieszanina enancjomerów L i D. Człowiek przyjmuje dziennie z pożywieniem średnio 1,5–3 g kwasu jabłkowego, który jest obecny w największych ilościach w owocach i sokach. Kwas jabłkowy został dopuszczony przez Unię Europejską do stosowania jako środek konserwujący (18). Jako suplement diety, na każde 4 g przyjętego jabłczanu kreatyny, dostarczane jest 3 g czystej kreatyny i 1 g kwasu jabłkowego. Badania wykazały, że kwas jabłkowy jest w pełni bezpieczny w stosowaniu doustnym. Ponadto struktura cząsteczki, zawierającej 3 cząsteczki kreatyny połączone wiązaniem estrowym z 1 cząsteczką jabłczanu, zmniejsza podatność kreatyny na jej degradację, co skutkuje zwiększoną przyswajalnością (19). Podczas 6-tygodniowej suplementacji ok. 5 g jabłczanu kreatyny przez sprinterów, wykazano znaczny wzrost stężenia hormonu wzrostu w surowicy oraz lepszej tolerancji wysiłku beztlenowego (20). Potrzeba znacznie większej ilości badań, włączających różne populacje, aby wykazać ewentualne efekty uboczne oraz faktyczne korzyści wynikające ze stosowania tej formy kreatyny.

PODSUMOWANIE

Kreatyna staje się relatywnie tanim i łatwo dostępnym suplementem przyjmowanym przez coraz większą populację. Szereg prac obalających tezę o potencjalnych efektach ubocznych zwiększa szansę na jej zastosowanie jako preparat wspomagający leczenie lub środek leczniczy sam w sobie. Należy pamiętać, że badania dotyczą przede wszystkim monohydratu kreatyny, pomijając zwykle nowe preparaty pojawiające się na rynku. Potrzeba zatem większej liczby badań na większych grupach ludzi, aby potwierdzić bezpieczeństwo stosowania oraz udowodnić sporadycznie jak dotąd wykazywane pozytywne efekty działania w chorobach takich jak cukrzyca typu 2. Ważne, aby badaniom podlegały również nowsze formy kreatyny, które zyskują na popularności. Badania dotyczą zwykle krótkiego okresu. Przekonujących dowodów na bezpieczeństwo długotrwałego stosowania kreatyny dostarczą dopiero wieloletnie obserwacje osób, które stosują ten suplement regularnie.

K. Awgul, D. Głąbowski, M. Kopeć, T. Sroczyński

THE POTENTIAL BENEFITS AND SIDE-EFFECTS RESULTING
FROM CREATINE SUPPLEMENTATION

PIŚMIENNICTWO

1. Jäger R., Purpura M., Shao A., Inoue T., Kreider R. B.: Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids* 2011; 40: 1369-1383.
2. Volek JS., Rawson ES.: Scientific basis and practical aspects of creatine supplementation for athletes. *Nutrition* 2004; 20: 609-614.
3. SCF, (Scientific Committee on Food), Report of the Scientific Committee on Food on composition and specification of food intended to meet the expenditure of intense muscular effort, especially for sportsmen, European Commission; http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out64_en.pdf. 2001.
4. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, Poortmans JR., Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids* 2011; 40: 1409-1418.
5. Thomas D.T., Erdman K. A., Burke L. M.: American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2016; 48: 543-568.
6. EFSA, (European Food Safety Authority), Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to Creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses, Question number EFSA-Q-2003-125. *The EFSA Journal* 2004; 36: 1-6.
7. Chilibeck P.D., Candow D.G., Landeryou T., Kaviani M., Paus-Jenssen, L.: Effects of Creatine and Resistance Training on Bone Health in Postmenopausal Women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2015; 47: 1587-1595.
8. Gualano B., de Salles Painelli V., Roschel, H., Lugaresi, R., et al.: Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011; 111: 749-756.
9. Carvalho A.P., Rassi, S., Fontana, K. E., Correa Kde S., Feitosa R. H.: Influence of creatine supplementation on the functional capacity of patients with heart failure. *Arq. Bras. Cardiol.* 2012; 99: 623-629.
10. Alves C. R., Santiago B. M., Lima F. R., Otaduy M. C., et al.: Creatine supplementation in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Care Res.* (Hoboken) 2013; 65: 1449-1459.
11. Gualano B., Ferreira D. C., Sapienza M. T., Seguro A. C., Lancha A. H., Jr.: Effect of short-term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 55: e7-9.
12. de Oca R. M. M., Farfan-Gonzalez F., Camarillo-Romero S., Tlatempa-Sotelo P., et al.: Effects of creatine supplementation in taekwondo practitioners. *Nutr. Hosp.* 2013; 28: 391-399.
13. Cornelissen V. A., Defoor J. G., Stevens A., Schepers D., et al.: Effect of creatine supplementation as a potential adjuvant therapy to exercise training in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Clin. Rehabil.* 2010; 24: 988-999.
14. Timcheh-Hariri A., Balali-Mood M., Aryan E., Sadeghi M.,

Riahi-Zanjani B.: Toxic hepatitis in a group of 20 male body-builders taking dietary supplements. *Food Chem. Toxicol.* 2012; 50: 3826-3832. – 15. *Lopez R. M., Casa D. J., McDermott B. P., Ganio M. S., et al.*: Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *J. Athl. Train.* 2009; 44: 215-223. – 16. *Tan C.W., Hae Tha M., Joo Ng H.*: Creatine supplementation and venous thrombotic events. *Am. J. Med.* 2014, 127, e7-8. – 17. *Pinto C.L., Botelho P.B., Pimentel G.D.* et al.: *Amino Acids* (2016) 48: 2103. doi:10.1007/s00726-016-2277-1. – 18. EFSA, (European Food Safety Authority), Scientific Opinion on the safety and efficacy of malic acid and a mixture of sodium and calcium malate when used as technological additives for all animal species, EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). *EFSA Journal* 2014; 12: 3563. – 19. *Sterkowicz S., Tyka A. K., Chwastowski M., Sterkowicz-Przybycien., et al.*: The effects of training and creatine malate supplementation during preparation period on physical capacity and special fitness in judo contestants. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2012; 9. – 20. *Tyka A. K., Chwastowski M., Cison T., Palka T., et al.*: Effect of creatine malate supplementation on physical performance, body composition and selected hormone levels in sprinters and long-distance runners. *Acta Physiol. Hung.* 2015; 102: 114-122.

Adres: 70-111 Szczecin, Powstańców Wielkopolskich 72.