

# Kreatyna

## Pomysł:

Kreatyna jest związkem organicznym dobrze znanym. Jest ona używana jako suplement diety przez sportowców, który pozwala na zwiększenie masy mięśniowej i wydajności. Jest również stosowana u osób cierpiących na atropie mięśniowe oraz ma potencjał, aby wspierać walkę z niektórymi schorzeniami powiązanymi z wiekiem<sup>1-3</sup>. Jednak jej rola nie ogranicza się do mięśni. Obecnie wciąż trwają studia nad funkcją tego związku w układzie nerwowym<sup>4</sup>. Oczywiście z punktu widzenia pacjentów cierpiących na SLA (stwardnienie zanikowe boczne - *sclerosis lateralis amyotrophica*), najbardziej interesującym aspektem jest wpływ tego związku na choroby powiązane z układem nerwowym. Istnieje kilka dowodów, że w istocie kreatyna może pozytywnie wpłynąć na procesy chorobowe powiązane z neuronami. Badania przedkliniczne wykazały, że związek ten ma właściwości neuroprotektcyjne i potencjalnie ma szansę stać się elementem terapii<sup>4</sup>. Testy na gryzoniach udowodniły neuroochronne właściwości kreatyny w przypadkach niedokrwienia, stresu oksydacyjnego, chorobie Huntingtona, Alzheimer'a i Parkinsona, ekscytotoksyczności oraz urazowych uszkodzeniach mózgu<sup>5-11</sup>. Dodatkowo eksperymenty na mysich modelach SLA, w których zwierzętom podawano kreatynę, wykazały że aplikacja tego związku poprawiła ich zdolności motoryczne i przeżywalność w stosunku do grupy kontrolnej, dając jednocześnie nadzieję na podobne wyniki u pacjentów<sup>12</sup>.

## Mechanizm działania:

Uważa się, że mitochondria mogą stanowić punkt zapalny niektórych chorób neurodegeneracyjnych takich jak SLA. Zaburzenia w ich funkcjonowaniu mogą prowadzić do stresu oksydacyjnego, niedoborów ATP i ostatecznie powodować śmierć komórkową<sup>13-15</sup>. Kreatyna i elementy komórkowe z nią powiązane stanowią zawiły system buforujący i łączący miejsca produkcji energii (mitochondria) z miejscami jej odbioru. Buforowanie, a więc i stabilizowanie wewnątrzkomórkowych procesów energetycznych, może stanowić mechanizm ochronny tych organelli, a więc i komórek<sup>12,16,17</sup>. W czasie innego badania zaobserwowano również, że kreatyna miała bezpośredni wpływ na receptory glutaminowe typu NMDA (receptor N-metylo-D-asparaginowy). Może to wpływać na stres ekscytotoksyczny, który jest zależny od jonów wapniowych przepływających przez te receptory<sup>8</sup>.

## Próby kliniczne:

Przeprowadzono kilka prób klinicznych z kreatyną, które odbyły się w Stanach Zjednoczonych<sup>18</sup>. Większa część z nich, gdzie stosowano samą kreatyną (dawki do 10 mg), nie wykazała korzyści ze stosowania tego specyfiku, ani jeśli chodzi o postępy choroby, ani o długość życia<sup>19-23</sup>. W przypadku jednej próby z kreatyną w wyższych dawkach (15 mg) zaobserwowano znaczące zmniejszenie sygnału kwasu glutaminowego (związanego z ekscytotoksycznością) o 17% u pacjentów przyjmujących tę substancję. Jednak trzeba zaznaczyć, że w badaniu wzięło udział jedynie sześć osób<sup>24</sup>. W artykułach, które wspominały o efektach ubocznych, nadmieniano iż nie były obserwowane poważne efekty uboczne tych terapii.

Alternatywą dla samej kreatyny, której efekt może być zbyt mały, aby wpłynąć na przebieg choroby, mogą być jej kombinacje z innymi lekami. Pierwsza taka próba dotyczyła dwóch leków: Minocykliny (antybiotyk należący do tetracyklin) oraz Celecoxibu. W obu grupach brało udział po 60 pacjentów. Pacjenci dostawali Minocyklinę (100 mg) z kreatyną (10 mg) dwa razy dziennie lub Celecoxib (400 mg) z kreatyną (10 mg), również dwa razy dziennie przez pół roku. Pacjentów porównywano do danych historycznych. Co podkreślali autorzy artykułu opisującego wyniki tych badań, ta próba kliniczna nie została zaprojektowana, aby zbadać efektywność mieszanek danych leków w leczeniu SLA, ale porównać je ze sobą. W badaniu lepiej wypadła mieszanka Celecoxib/kreatyna (mierzone za pomocą ALSFRS-R - ALS functional rating scale - skala oceny czynnościowej stosowana w ALS). Dopiero kolejne badania będą mogły potwierdzić, czy rzeczywiście istnieje skuteczność terapeutyczna tych leków stosowanych razem. W przypadku

zanotowanych efektów ubocznych największe znaczenie miały te związane z przewodem pokarmowym (zaparcia, biegunki, nudności), układem mięśniowo-szkieletowym (upadki, bóle mięśni) oraz dermatologiczne (suchość skóry, wysypki). Niektórzy pacjenci skarżyli się również na zmęczenie, depresję oraz podwyższony poziom kreatyny w serum<sup>25</sup>.

Przeprowadzono również inną próbę, gdzie porównywano kreatynę (30 mg) oraz Tamoxifen (40 lub 80 mg). Zakończyła się ona w lutym 2013 roku. Wyniki zostały opublikowane na stronie internetowej zawierającej informację o tym badaniu, jednak nie podano wyników analizy statystycznej porównującej zaprezentowane dane z kontrolą (na przykład grupą placebo lub danymi historycznymi), na podstawie której można by wnioskować o efektywności danej terapii<sup>18</sup>.

W 2016 roku rozpoczęła się kolejna próba kliniczna, która poza kreatyną uwzględnia w terapii wiele innych związków, w tym białka soji, antyoksydanty, triglicerydy, koenzym Q10, aminokwasy, witaminy i minerały. Terapia nosi nazwę رژیم Lunasin (Lunasin Regimen). Próba odbywa się w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Rekrutacja nie jest już prowadzona (stan na lipiec 2016 roku). Wyniki otrzymane od osób przechodzących terapię zostaną porównane do danych historycznych<sup>18</sup>.

#### Bibliografia:

1. Cooper, R., Naclerio, F., Allgrove, J. & Jimenez, A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* **9**, 33 (2012).
2. Smith, R. N., Agharkar, A. S. & Gonzales, E. B. A review of creatine supplementation in age-related diseases: more than a supplement for athletes. *F1000Research* **3**, (2014).
3. Wallimann, T., Tokarska-Schlattner, M. & Schlattner, U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids* **40**, 1271–1296 (2011).
4. Owen, L. & Sunram-Lea, S. I. Metabolic Agents that Enhance ATP can Improve Cognitive Functioning: A Review of the Evidence for Glucose, Oxygen, Pyruvate, Creatine, and L-Carnitine. *Nutrients* **3**, 735–755 (2011).
5. Adhietty, P. J. & Beal, M. F. Creatine and Its Potential Therapeutic Value for Targeting Cellular Energy Impairment in Neurodegenerative Diseases. *Neuromolecular Med.* **10**, 275–290 (2008).
6. Balestrino, M., Rebaudo, R. & Lunardi, G. Exogenous creatine delays anoxic depolarization and protects from hypoxic damage: dose-effect relationship. *Brain Res.* **816**, 124–130 (1999).
7. Dedeoglu, A. *et al.* Creatine therapy provides neuroprotection after onset of clinical symptoms in Huntington's disease transgenic mice. *J. Neurochem.* **85**, 1359–1367 (2003).
8. Genius, J. *et al.* Creatine Protects against Excitotoxicity in an In Vitro Model of Neurodegeneration. *PLoS ONE* **7**, (2012).
9. Holtzman, D., Togliatti, A., Khait, I. & Jensen, F. Creatine increases survival and suppresses seizures in the hypoxic immature rat. *Pediatr. Res.* **44**, 410–414 (1998).

10. Sullivan, P. G., Geiger, J. D., Mattson, M. P. & Scheff, S. W. Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* **48**, 723–729 (2000).
11. Wilken, B., Ramirez, J. M., Probst, I., Richter, D. W. & Hanefeld, F. Creatine protects the central respiratory network of mammals under anoxic conditions. *Pediatr. Res.* **43**, 8–14 (1998).
12. Klivenyi, P. *et al.* Neuroprotective effects of creatine in a transgenic animal model of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat. Med.* **5**, 347–350 (1999).
13. Duffy, L. M., Chapman, A. L., Shaw, P. J. & Grierson, A. J. Review: The role of mitochondria in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **37**, 336–352 (2011).
14. Dupuis, L. *et al.* Mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis: a trigger and a target. *Neurodegener. Dis.* **1**, 245–254 (2004).
15. Shi, P., Gal, J., Kwinter, D. M., Liu, X. & Zhu, H. Mitochondrial dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* **1802**, 45–51 (2010).
16. Hemmer, W. & Wallimann, T. Functional aspects of creatine kinase in brain. *Dev. Neurosci.* **15**, 249–260 (1993).
17. O’Gorman, E., Beutner, G., Wallimann, T. & Brdiczka, D. Differential effects of creatine depletion on the regulation of enzyme activities and on creatine-stimulated mitochondrial respiration in skeletal muscle, heart, and brain. *Biochim. Biophys. Acta* **1276**, 161–170 (1996).
18. <https://clinicaltrials.gov>.
19. Groeneveld, G. J. *et al.* A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann. Neurol.* **53**, 437–445 (2003).
20. Pastula, D. M., Moore, D. H. & Bedlack, R. S. Creatine for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **12**, CD005225 (2012).
21. ROSENFELD, J. *et al.* Creatine monohydrate in ALS: Effects on strength, fatigue, respiratory status and ALSFRS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **9**, 266–272 (2008).
22. Shefner, J. M. *et al.* A clinical trial of creatine in ALS. *Neurology* **63**, 1656–1661 (2004).
23. Vielhaber, S. *et al.* Effect of creatine supplementation on metabolite levels in ALS motor cortices. *Exp. Neurol.* **172**, 377–382 (2001).
24. ATASSI, N. *et al.* A phase I, pharmacokinetic, dosage escalation study of creatine monohydrate

in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **11**, 508–513 (2010).

25. GORDON, P. H. *et al.* A novel, efficient, randomized selection trial comparing combinations of drug therapy for ALS. *Amyotroph. Lateral Scler. Off. Publ. World Fed. Neurol. Res. Group Mot. Neuron Dis.* **9**, 212–222 (2008).