

Kreatiini lisandid vähendavad lihaste kahheksiat ja kadumist

Sakkas GK, Schambelan M, Mulligan K. Can the use of creatine supplementation attenuate muscle loss in cachexia and wasting? *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2009;12(6):623-627. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2905310/?report=reader#!po=25.0000>.

Tõlkinud Kelli Aru

SISSEJUHATUS

Vastavalt hiljutisele konsensuskonverentsile on kahheksia keeruline metaboolne sündroom, mille aluseks on haigus, mida iseloomustab lihaste närbumine ja halvemal juhul ka rasvkoe kadumine. [1] Nii skeletilihaste kui ka kehakaalu langusele ja lihaste atroofiale esineb ka kõrgeenenud valgu lagundamine või vähenenud valgusüntees, mis ei mõjuta ainult üldist ainevahetust ja liikuvust, vaid ilma ravita võib põhjustada surma hingamisteede võisüdamerikke tõttu. [4]

Ravi, mis suudaks peatada või ennetada lihaste kadu, on potentsiaalne sihtmärk, kuidas läheneda sellele sündroomile.

Lihasnõrkuse raviks on uuritud erinevad mittefarmakoloogilisi lähenemisviise. Kreatiini tarvitamine selle haiguse puhul on näidanud, et paraneb lihaste jõud ja väheneb väsimus, suureneb rasvavaba mass ja mitokondrite energia ainevahetus. [5] Selle kirjutise eesmärgiks on rõhutada kliinilist ja teaduslikku tõestust, mis on saadud hiljutistest kirjalikest uurimustest, mis on uurinud loogilist ja potentsiaalselt rolli kreatiini kasutamisel kahheksiahaigete puhul, mis on saadud viimastest uuringutest, mis on uurinud kreatiini loogilist ja potentsiaalset rolli kahheksiahaigetele.

KAHHEKSIA JA SKELETILIHASTE KADU

Skeletilihaste valkude lagunemist esineb juhul, kui valkude sünteesi ja valkude lagundamise tasakaal on rikutud. Enamus tööendeid toetavad ideed, et lihasmassi kurnatuse haigused on peamiselt reguleeritud valgusünteesi poolt, kuid muutused valkude lagundamises on peamiselt sekundaarsed. [6] Uuringud, mis on kasutanud eksperimentaalseid näiteid kahheksia puhul, näitavad, et mõlemad, nii valgu süntees kui ka valkude lagundamine on samaaegselt osalised kahheksiaseisundis. [2]

TERAPEUTILINE KREATIINI KASUTAMINE KAHHEKSIA RAVIKS

Kreatiin on toidulisand, mida saab osta käsimüügist ning on tõestatud, et selle kasutamine parandab energia kättesaadavust intensiivsel treeningul, kiirendab väsinud lihaste taastumist, suurendab lihasjõudu ja nende suurust ning samuti parandab üldist kehakaalu ja lihasmassi. [7,8]

Igapäevane kreatiini tarbimine toidulisandina võib oluliselt suurendada kreatiini varusid skeletilihastes. Lisaks on palju tööendeid sellest, et kreatiinil toidulisandina on tähtis roll erinevates haigusseisundites, mis mõjutavad lihaste suurust ja funktsionaalsust, näiteks

tõhustades geenide väljendumist hüpertroofia [10] ja erinevate müopaatia [11] vormide puhul. Paljusid neuromuskulaarseid ja neurometaboolseid häireid iseloomustab madal lihasesisene fosfokreatiini tase, mis toob kaasa nõrkuse ja madala funktsionaalsuse.

[12] Neid häireid peetakseüksteisele sarnaseks, kuna need on raku tasandil. Seega seati hüpotees, mille kohaselt lisakreatiini tarbimine saab tõsta funktsionaalsust ja parandab elu kvaliteeti.

Uuringutega, kus on osalenud inimesed erinevate kataboolsete haigustega ja samuti loomkatsetega on näidatud mitokondrite funktsiooni paranemist ning pärast **kreatiini** tarbimist paranenud saavutusvõimet.[12] Kuid need leiud ei kehti kõigi ainevahetushaiguste puhul. Näitena võib tuua katse, kus HIV haige kasutas kreatiini kolm kuud järjest intensiivsetel treeningutel, kuid tulemused ei paranenud. [8] Kirjanduses leidub ka lahknevusi uuringute puhul kus on osalenud terved vabatahtlikud. Lühiajalised uuringud (530 päeva) ja krooniline kreatiini kasutamine (kuni 12 kuud) on näidanud kehakaalu [13, 14], lihasmassi [15], lihasjõu ja võimsuse suurenemist [16, 17], samal ajal aga teised uuringud ei suutnud näidata positiivseid muutusi samades parameetrites. [20,23] Erinevad uuringud kreatiini lisandina kasutavate krooniliste haigetega, on andnud nii positiivseid tulemusi [2, 4] kui on olnud tulemuseta [3, 13, 5] . Veel ei ole saadud kinnitust sellele, kas treening on vajalik kreatiini mõju suurendamiseks. Esialsed andmed on vihjavad, et kreatiini tarbimine koos treeninguga annab suuremat kasu kui treening või kreatiin üksinda. [31, 35]

KREATIINI MÕJU LIHASKASVULE

Viimased uuringud näitavad kreatiini positiivset mõju skeletilihaste kasvule. S.Olsen [37] teatas oma viimases uuringus, et kreatiini kasutamine jõutreeningutel võimendab satelliitrakkude arvu ja lihastuumade kontsentratsiooni lihaskiududes, võimendades sellega lihaskasvu ja hüpertroofiat [37]. Samuti on leide selle kohta, et kreatiin suurendab müogeeni ekspressiooni ja muid müogeenseid regulatsioonifaktoreid, et reguleerida lihasvalgu müosiini ekspressiooni. [38] Kuna kreatiinil on skeletilihastele kasvu soodustav toime, on tehtud oletusi, et kreatiin võib kasulik olla ka olukordades, kus anaboolne aktiivsus on maha surutud ja haiguste puhul, mis lagundavad lihaseid. [39] Täiendava tõendi kreatiini mõjust lihaskasvule andis hiljutine uuring, kus kreatiin lisandina märgatavalt ülesreguleeris mRNA sisaldust geenides ja valkudes, mis osalevad valkude ja glükogeeni sünteesi regulatsioonis, satelliitrakkude proliferatsioonis ja diferentseerumises, DNA replikatsioonis ja parandamises, RNA transkriptsiooni kontrollis ja rakkude ellujäämises ning vähendas kogu keha valkude lagunemist ja leutsiini oksüdatsiooni. [10] Toimemehhanism ei ole veel selge. Siiski on oletatud, et veepeetust lihaskiududes ei põhjustab kõrge rakusisese kreatiini rohkus, [40] mis võib olla suureks anaboolseks proliferatiivseks signaaliks.

LIHASNÕRKUSE JA LIHASTE KÄRBUMISE TOETAMINE KREATIINIGA

Lihasnõrkuse puhul lihaste säilitamine skeletilihastes on sama oluline kui ka katsed taastada lihasmassi normaaltaset. Uuringud steroididega indutseeritud müopaatiaga närilistel on näidanud, et kreatiini tarbimine võib vähendada lihasmassi kadu ja säilitada maksimaalse hapniku tarbimise normide piires, avaldades niimoodi profülaktilist toimet võrreldes loomadega, kellele kreatiini ei manustatud. [41] Uuringus kus, lihaskärbumis probleemiga haigetel kasutati lühiajaliselt kreatiini lisandina, nõrgenes lihastekadu ja säilis jõud immobiliseeritud jäsemetes.

[36] Kreatiini kasutatakse nii kiiretes kui ka aeglastes lihaskiududes, kuid kiirematel kiududel on parem võime kreatiini säilitamiseks kui aeglastel. [42] See erinevus võib olla väga oluline lihaskiu suuruse säilitamisel, kuna kahhektilistes tingimustes kaovad kiired lihaskiud kiiremini kui aeglased, mis võib olla tingitud valkude oksüdatsiooni ja lagundamise tõusust [43] seoses hüpokineesiaga. Senistes inimuuringutes ei ole veel tõestatud kiiret lihasmassi tõusu tänu kreatiini tarbimisele, kuid kahheksiahaigetel läbi viidud uuringuid ei ole olnud läbi viidud eesmärgiga uurida seda küsimust. Saksamaa ülikoolis viidi läbi metanalüüs [11], mille peamiseks eesmärgiks oli määrata kreatiini efektiivsus erinevate lihaskahjustuste puhul. Autorid järeldasid 12 uuringu põhjal, kus osales 266 patsienti, et kreatiini tarbimine lihaskahjustusega haigetel tõstis märgatavalt maksimaalset tahtlikku lihaste kontraktsiooni võimet ja suurendas lihasmassi võrreldes platseebotarvivate haigetega. [11] paranemist ei täheldatud haigetel, kellel oli metaboolne müopaatia. Kreatiin näitas ainult mõõdukat paranemist ATP tarbimises ja samuti paranes PCr (fosfokreatiini) tase metaboolse müopaatiaga haigetel, mis võis olla tingitud defektist kreatiini omastamisest lihastes. [5]

POTENTSIAALNE ABISTAV MÕJU KREATIINI TARBIMISEL

Mõned uurijad on oletanud, et kahheksia on seisund, mis algatab liigse tsütokiini tootmise, millega kaasneb lihaskadu, insuliiniresistentsus ja oksüdatiivne stress. [44]

Hiljutised tõendid näitavad, et kreatiini tarbimine võib langetada plasmas põletikueelsete tsütokiinide taseme tõusu [45] koostoimes aeroobsete harjutustega, seejuures parandades inimestel glükoositaluvust. [46] Samuti on oletusi selle kohta, et kreatiini tarbimine võib mõjuda kui stimulant, kuna loomkatsetes on leitud, et kreatiini kontsentratsioon ajus mängib rolli toiduisu reguleerimises, mõjutades sellega kehakaalu. [48] Kreatiinil ole veel täheldatud toimet põletikele ja glükoositundlikkusele. Lisaks on tarvis täiendavaid uuringuid, et selgitada välja, kas kreatiini mõju leukotsüütidele ja skeletilihastele on süsteemne või kohalik/lokaalne.

KREATIINI TURVALISUS LISANDINA

Kreatiini peetakse ohutuks, kui seda tarbida vastavalt rahvusvahelistele nõuetele, jälgides nii annuselist kui ka ajalist nõuet. [49] Varajasi teateid leidub ka neerufunktsiooni häiretest, millest võis näha, et kreatiinkinaas oli veres tõusunud pärast

pikaajalist kreatiini tarbimist suurte annustena. [50] Kui toetuda teaduslikule kirjandusele, siis kreatiin ei halvenda neerude funktsiooni, kui tarbida seda vastavalt õigetele nõuetele. Kuid informatsiooni, et kreatiini on ohutu tarbida pikaajaliselt, ei ole veel saadaval. [42] Kindlasti ei tohiks kreatiini tarbida patsiendid, kellel on neerud haiged ja samuti tuleb jälgida kreatiinkinaasi näitajaid, kui tarbida täiendavalt kreatiini.

KOKKUVÕTE

Kreatiini on soovitatud tarbida profülaktilise või terapeutilise vahendina lihasnõrkusega kulgevate haiguste puhul, et mõjutada lihasmassi ja nende funktsiooni. Platseeboga kontrollitud uuringutes on mõnel puhul olnud edusamme ja mõne uuringu puhul pole saavutatud midagi. Vaja on läbi viia veel täiendavaid uuringuid leidmaks elanikkond, kes võiks saada kõige rohkem kasu kreatiini toimest.

Mõisted:

Proliferatsioon on mingi koe rakkude vohamine.

Rakuline diferentseerumine ehk küpsemine, valmimine.

Müopaatia on lihase funktsiooni häire, üldnimetus neuromuskulaarsete haiguste rühmale.

Lihaste atroofia ehk kõhetus, vastava elundi suuruse ja kaalu vähenemine.

Hüpokineesia on liigutuste aeglustumine, püstipüsivuse häired, värin jne.

Metaanalüüs sünteesib ja analüüsib paljude uuringute tulemusi.

Lihasdüstroofia - lihaseid nõrgestav geneetiline haigus.

Proinflammatoorsed ehk põletikueelsed

VIITED

1. Evans WJ, Morley JE, Argiles J, et al. Cachexia: a new definition. Clin Nutr. 2008;27(6):793–799
2. Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. Physiol Rev. 2009;89(2):381–410.
3. Morley JE, Thomas DR. Cachexia: new advances in the management of wasting diseases. J Am Med Dir Assoc. 2008;9(4):205–210
4. Pajak B, Orzechowska S, Pijet B, et al. Crossroads of cytokine signaling the chase to stop muscle cachexia. J Physiol Pharmacol. 2008;59(Suppl9):251264.
5. Gualano B, Artioli GG, Poortmans JR, Lancha Junior AH. Exploring the therapeutic role of creatine supplementation. Amino Acids. 2009 Mar 1
6. Lundholm K, Bennegard K, Eden E, et al. Efflux of 3methylhistidine from the leg in cancer patients who experience weight loss. Cancer Res. 1982;42(11):4807–4811.
7. Tipton KD, Ferrando AA. Improving muscle mass: response of muscle metabolism to exercise, nutrition and anabolic agents. Essays Biochem. 2008;44:85–98.
8. Sakkas GK, Mulligan K, Dasilva M, et al. Creatine fails to augment the benefits from resistance training in patients with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. PLoS ONE. 2009;4(2):e4605.
9. Cribb PJ, Hayes A. Effects of supplement timing and resistance exercise on

- skeletal muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38(11):1918–1925.
10. Safdar A, Yardley NJ, Snow R, et al. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following shortterm creatine monohydrate supplementation. *Physiol Genomics.* 2008;32(2):219–228.
 11. Kley RA, Vorgerd M, Tarnopolsky MA. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD004760.
 12. Tarnopolsky MA. Clinical use of creatine in neuromuscular and neurometabolic disorders. *Subcell Biochem.* 2007;46:183–204.
 13. Earnest CP, Snell PG, Rodriguez R, et al. The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition. *Acta Physiol Scand.* 1995;153(2):207–209.
 14. Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, et al. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc.* 1998;30(1):73–82.
 15. Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, et al. Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *J Physiol.* 2001;153(6 Pt 2):625–633.
 16. Volek JS, Ratamess NA, Rubin MR, et al. The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to shortterm resistance training overreaching. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(56):628–637.
 17. Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, et al. Creatine supplementation enhances muscular performance during highintensity resistance exercise. *J Am Diet Assoc.* 1997;97(7):765–770.
 18. Smith SA, Montain SJ, Matott RP, et al. Effects of creatine supplementation on the energy cost of muscle contraction: a 31PMRS study. *J Appl Physiol.* 1999;87(1):116–123.
 19. Greenhaff PL, Bodin K, Soderlund K, Hultman E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol.* 1994;266(5 Pt 1):E725–730.
 20. Culpepper RM. Creatine supplementation: safe as steak? *South Med J.* 1998;91(9):890–892.
 21. Snow RJ, McKenna MJ, Selig SE, et al. Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. *J Appl Physiol.* 1998;84(5):1667–1673.
 22. Kinugasa R, Akima H, Ota A, et al. Shortterm creatine supplementation does not improve muscle activation or sprint performance in humans. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91(23):230–237.
 23. Syrotuik DG, Bell GJ. Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *J Strength Cond Res.* 2004;18(3):610–617.
 24. Komura K, Hobbiebrunken E, Wilichowski EK, Hanefeld FA. Effectiveness of creatine monohydrate in mitochondrial encephalomyopathies. *Pediatr Neurol.* 2003;28(1):53–58.
 25. Tarnopolsky MA, Roy BD, MacDonald JR. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve.* 1997;20(12):1502–1509.

26. Gordon A, Hultman E, Kaijser L, et al. Creatine supplementation in chronic heart failure increases skeletal muscle creatine phosphate and muscle performance. *Cardiovasc Res.* 1995;30(3):413–418.
27. Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, et al. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2004;62(10):1771–1777.
28. Walter MC, Lochmuller H, Reilich P, et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A doubleblind, placebocontrolled clinical study. *Neurology.* 2000;54(9):1848–1850.
29. Tarnopolsky M, Zimmer A, Paikin J, et al. Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. *PLoS ONE.* 2007;2(10):e991.
30. Vorgerd M, Grehl T, Jager M, et al. Creatine therapy for myophosphorylase deficiency (McArdle disease). A placebocontrolled crossover trial. *Arch Neurol.* 2000;57:956–963.
31. Tarnopolsky M, Mahoney D, Thompson T, et al. Creatine monohydrate supplementation does not increase muscle strength, lean body mass, or muscle phosphocreatine in patients with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2004;29(1):51–58.
32. Kornblum C, Schroder R, Muller K, et al. Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients with single mitochondrial DNA deletions: a placebocontrolled, doubleblind 31PMRS crossover study. *Eur J Neurol.* 2005;12(4):300–309.
33. Walter MC, Reilich P, Lochmuller H, et al. Creatine monohydrate in myotonic dystrophy: a doubleblind, placebocontrolled clinical study. *J Neurol.* 2002;249(12):1717–1722.
34. Vorgerd M, Zange J, Kley R, et al. Effect of highdose creatine therapy on symptoms of exercise intolerance in McArdle disease. Doubleblind, placebocontrolled crossover study. *Arch Neurol.* 2002;59:97–101.
35. Zange J, Kornblum C, Muller K, et al. Creatine supplementation results in elevated phosphocreatine/adenosine triphosphate (ATP) ratios in the calf muscle of athletes but not in patients with myopathies. *Ann Neurol.* 2002;52(1):126.
36. Johnston AP, Burke DG, MacNeil LG, Candow DG. Effect of creatine supplementation during castinduced immobilization on the preservation of muscle mass, strength, and endurance. *J Strength Cond Res.* 2009;23(1):116–120.
37. Olsen S, Aagaard P, Kadi F, et al. Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *J Physiol.* 2006;573(Pt 2):525–534
38. Willoughby DS, Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(10):1674–1681.
39. Strasser F. Appraisal of current and experimental approaches to the treatment of cachexia. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2007;1(4):312–316
40. Francaux M, Poortmans JR. Side effects of creatine supplementation in athletes. *Int J Sports Physiol Perform.* 2006;1(4):311–323.
41. Menezes LG, Sobreira C, Neder L, et al. Creatine supplementation attenuates corticosteroidinduced muscle wasting and impairment of exercise performance in

- rats. *J Appl Physiol*. 2007;102(2):698–703
42. Hespel P, Derave W. Ergogenic effects of creatine in sports and rehabilitation. *Subcell Biochem*. 2007;46:245–259.
43. Yu Z, Li P, Zhang M, et al. Fiber typespecific nitric oxide protects oxidative myofibers against cachectic stimuli. *PLoS ONE*. 2008;3(5):e2086
44. Morley JE, Anker SD, Evans WJ. Cachexia and aging: an update based on the Fourth International Cachexia Meeting. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(1):47–55.
- 45 Bassit RA, Curi R, Costa Rosa LF. Creatine supplementation reduces plasma levels of proinflammatory cytokines and PGE2 after a halfironman competition. *Amino Acids*. 2008;35(2):425–431.
- 46 Gualano B, Novaes RB, Artioli GG, et al. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*. 2008;34(2):245–250.
47. Op 't Eijnde B, Urso B, Richter EA, et al. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes*. 2001;50(1):18–23.
48. Galbraith RA, Furukawa M, Li M. Possible role of creatine concentrations in the brain in regulating appetite and weight. *Brain Res*. 2006;1101(1):85–91. [PubMed]
49. Buford TW, Kreider RB, Stout JR, et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *J Int Soc Sports Nutr*. 2007;4:6.
50. Pline KA, Smith CL. The effect of creatine intake on renal function. *Ann Pharmacother*. 2005;39(6):1093–1096.