

Kreatin ve vnitřním lékařství a jeho vliv na ledvinné funkce – editorial

Vladimír Teplan^{1,2,3}

¹Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha

²Katedra interních oborů LF OU a Interní klinika LF OU a FN Ostrava

³Klinické a výzkumné centrum ISCARE a CODUM, Praha

Komentář k | Editorial on

Vnučák M et al. Potenciálně možnosti využitia kreatinfosfátu vo vnútornom lekárstve. Vnitř Lék 2019; 65(1): 30–36.

Publikovaný článek je přehledovým sdělením v problematice metabolismu a využití kreatinu jak v klinické medicíně, tak s aktuálním otevřením otázky účinku a vlivu kreatininu u (zatím) zdravých jedinců v rámci posílení a zvýšení svalové hmoty (body-building). Vzhledem k rostoucímu počtu pacientů s poškozením renálních funkcí je velmi aktuální otázka možného vedlejšího účinku podávání větších a dlouhodobějších dávek kreatinu na ledvinou tkáň a samozřejmě otázky spojené s metabolismem kreatinu při akutním a chronickém selhání ledvin včetně nemocných léčených dialyzačními technikami.

Role a metabolismus kreatinu v organismu

Lidský organismus získává kreatin (exogenně) především při příjmu různých druhů masa a současně si ho sám (endogenně) tvoří z vlastní svalové hmoty v játrech. Jeho běžně měřeným metabolitem je kreatinin, jehož koncentrace je závislá jak na vlastní tvorbě, tak na vylučování u člověka téměř výhradně v ledvinách. Metabolická cesta kreatinu je postupná syntéza s využitím aminokyselin argininu, glycinu a metioninu. Ve svalech je obsažen ve volné (asi 40 %) a ve fosforylované formě (kreatinfosfát, 60 %). Organismus dospělého člověka o hmotnosti 70 kg obsahuje 120–140 g kreatinu a denně ho v závislosti na metabolickém obratu asi 2 g (ve formě kreatininu) vylučuje močí. Tato ztráta je za normálních podmínek nahrazována příjmem asi 1 g kreatinu potravou a endogenní syntézou dalšího gramu [1].

Kreatin se označuje se jako **svalový energizér** a jedná se o látku, která se přirozeně vyskytuje uvnitř svalových buněk. Zde má jednoduchou úlohu – napomáhá produkci a následnému transportu molekul kreatinfosfátu, který se podílí na syntéze ATP (adenozintrifosfát) a který je zásobárnou energie.

V **medicíně** lze cílenou substitucí kreatinu doporučit při oslabení svalové síly příčně pruhovaného svalstva, ale i u kardiaků, osob s akutními dechovými obtížemi a osob v energetické krizi. Lze jej použít (s ne vždy prokazatelným efektem) při městnavém srdečním selhání,

ateroskleróze, neurodegenerativních a nervosvalových onemocněních [2].

Dále zlepšuje metabolické procesy uvnitř svalové buňky a omezuje vznik kyseliny mléčné – markeru hlavní složky „svalové únavy“. Kromě vyšší svalové výdrže ovlivní kreatin i růst nových svalových buněk a nepřímo tak snižuje množství podkožního tuku.

Za standardních podmínek stačí množství kreatinu, které se získá v našich zeměpisných šířkách běžnou potravou. Nemusí však postačovat u fyzicky aktivních jedinců, ve stáří a u pacientů s poruchou vstřebávání.

Mezi nejdůležitější zdroje kreatinu patří maso a masné produkty. Výživnější je v tomto případě maso ryb a ptáků, 0,5 kg masa obsahuje asi 2 g kreatinu, tedy průměrnou doporučenou dávku pro člověka.

Projevy nedostatku kreatinu nebyly prozatím souhrnně spolehlivě popsány. Obecně můžeme říci, že v důsledku nedostatku kreatinu bude svalstvo ochabovat, slábnout a ztrácet svalovou výdrž. Člověk s minimálním příjmem kreatinu se může dříve cítit vyčerpaný a bez energie. Dle dosavadních poznatků není podávání kreatinu návykové nebo či dokonce jednoznačně při vysokých dávkách toxické a život ohrožující či jinak velmi negativní účinky zatím nebyly u kreatinu jednoznačně prokázány. Při dlouhodobém užívání vyšších dávek však může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti (nejenom vlivem růstu svalové hmoty, ale i zvýšením obsahu vody ve svalech) a citliví jedinci mohou reagovat na vysoké dávky nevolností, apatií či průjmem.

Účinek kreatinu na růst svalové hmoty je podminěn svalovou aktivitou!

Aktivní formou kreatinu je kreatinfosfát – též fosfokreatin, systematický název N-methyl-N-(fosfonokarbamidoyl)glycin, což je fosforylovaná molekula kreatinu, která poskytuje rychle mobilizovatelnou rezervu vysokoenergetických fosfátů v kosterním svalstvu a mozku. Kreatinfosfát může anaerobně poskytovat fosfátovou skupinu pro ADP za vzniku ATP během prvních 2–7 s od počátku intenzivní svalové a nervové aktivity. Naopak

nadbytek ATP lze při malé zátěži využít pro konverzi kreatinu na kreatinfosfát. Reverzibilní fosforylace kreatinu je katalyzována několika kreatinkinázami. Přítomnost kreatinkinázy (CK-MB v krevní plazmě je známkou poškození tkáně a používá se při diagnostice akutního poškození svalu – rabdomyolýza, infarkt myokardu apod). Schopnost buněk regenerovat kreatinfosfát z nadbytku ATP během odpočinku, stejně jako použití kreatinfosfátu pro rychlou regeneraci ATP během intenzivní aktivity, poskytuje prostorovou a časovou rezervu koncentrace ATP. Jinými slovy, kreatinfosfát působí jako vysokoenergetická rezerva ve spřažené reakci: energie vydaná při poskytování fosfátové skupiny se používá k regeneraci jiné sloučeniny – v tomto případě ATP. Kreatinfosfát hraje zvlášť důležitou roli ve tkáních, které mají vysokou kolísavou spotřebu energie, jako je tomu u svalů a mozku [3].

Podávání kreatininu při aktivní tvorbě svalové hmoty

Kreatin byl objeven počátkem 30. let 19. století. V roce 1847 Liebig vyslovil domněnku, že je spojen se svalovou výkonností. Jako potravinový doplněk začal být studován od začátku 20. století, když byla zvládnuta jeho extrakce z masa. Jako doplněk stravy sportovců, který měl zvýšit jejich výkonnost, začal být nejdříve užíván na počátku 70. let minulého století. K největšímu rozšíření došlo až asi o 20 let později, když byl „objeven“ sportovci Spojených států a Velké Británie. V USA se potom stal nejrozšířenějším potravinovým doplňkem. Užívali ho i lidé, kteří sport provozovali jen rekreačně, včetně dětí a seniorů. Jeho dnešní každoroční spotřeba se odhaduje na více než 2,5 milionu kg.

Kreatin jako buněčný svalový energizér napomáhá produkci a následnému transportu molekul kreatinfosfátu, který se podílí na syntéze ATP (adenozintrifosfát). Teoreticky, čím více kreatinu bude v našich svalových buňkách, tím lépe buňky dokážou využít energii, která jim bude dodána.

I když jasné důkazy zatím nebyly podány, předpokládá se, že kreatin ovlivňuje svalovou výkonnost více mechanismy. Všem je společné, že působí na sval při výkonech vysoké intenzity a velmi krátkého trvání (1–2 s). Ty se musí opakovat s krátkými odpočinkovými intervaly. To znamená, že se tak děje při takových aktivitách, jako je běh na krátkou vzdálenost, skoky, vzpírání, cyklistické sprinty a podobné sportovní aktivity. Některé mechanismy působí i poněkud déle. Ale i tak je to maximálně asi 2 min. Takové době odpovídají disciplíny jako běhy na 200, 400 a 800 m. Klinické studie potvrdily, že zvýšený obsah kreatinu (hlavně jeho fosforylované formy) v organismu vede k růstu svalové hmoty a zvýšené tvorbě bílkovin. Zvýšení celkové tělesné hmotnosti ale bylo pozorováno jen v některých studiích.

Ovlivnění svalové síly

Bylo prokázáno, že kreatin může významně ovlivnit svalovou sílu (více při izokinetických než při izometrických sva-

lových stazích) bez ohledu na druh sportu a povahu tréninku, na pohlaví i věk (i když u vyšších věkových dekád klesá obecně kontraktilní aktivita svalové hmoty). Typický program směřující ke zvýšení obsahu kreatinu v organismu začíná dávkou 20 g denně (4krát 5 g) po dobu 5–7 dnů. Pak následuje různě dlouhé období (týdny nebo i měsíce) udržovacích dávek 2–3 g denně. K největšímu vzestupu obsahu kreatinu v buňkách dochází u jedinců, kteří měli nejnižší počáteční hodnoty v prvních dnech užívání kreatinu jako doplňku stravy (suplementace) [4].

S ohledem na individuální stav svalové tkáně není zcela překvapivé, že podávání i vyšších dávek kreatinu nemusí mít u všech jedinců stejný efekt a jsou lidé, kteří na podávání kreatininu z hlediska metabolismu svalové tkáně reagují minimálně.

Využití kreatinu

V současné době je kreatin ve sportu jednou z nejčastěji užívaných látek. Je užíván za účelem podpory tvorby svalové hmoty a dosažení maximálního výkonu v disciplínách, které vyžadují maximální výkon v trvání krátké doby. V silových sportech se potom podává pro zvýšení objemu svalové hmoty. To ale nejsou jediné účinky, které kreatin má. Mezi další patří:

- napomáhá metabolizaci tuku, při které vzniká organizmem využitelná energie
- je základním stavebním kamenem pro tvorbu kreatinfosfátu
- podílí se na neutralizaci svalového laktátu
- je zdrojem energie ve svalových buňkách a šetří takto glykogen

Vedlejší účinky podávání kreatinu u nefrologických nemocných

V řadě studií bylo sledováno, zda vyšší dávky kreatinu neovlivní v dlouhodobém horizontu renální funkce či dokonce mechanismem hyperfiltrace a hypertrofie poškození renálních glomerulů a tubulů [5]. Tato otázka je důležitá jak u mladých jedinců, tak u osob vyšších věkových kategorií s možností již přítomné renální patologie při hypertenzi (nefroskleróza) či diabetu (nefropatie při diabetu). I když bylo v opakovaných studiích u zdravých sportovců ukázáno, že vyšší dávky kreatininu vedou pouze k velmi krátkodobému vzestupu sérového kreatininu a nemají dlouhodobě vliv na renální funkce (měřené i clearance cystatinu či inulinu), je nepochybný krátkodobý výrazný hyperfiltrací účinek [6,7]. Vysoký příjem kreatinu vede i k aktivaci glukagonu a zvýšení filtrační frakce, což bylo prokázáno již dříve v experimentálních studiích u velkých zvířat (u psovitých a kočkovitých šelem se po příjmu většího množství masa až zdvojnásobí měřená glomerulární filtrace) [8]. U zdravých mladých jedinců je nepochybně zapojena i tzv. renální funkční rezerva, tj. asi 10 % glomerulů, které při standardním příjmu proteinů a kreatinu nejsou plně funkčně zapojeny. To však představuje závažný problém u jedinců s již sníženou renální funkcí, u kterých renální funkční rezerva vymí-

zela, a je to nepochybně významné i u jedinců se solitární ledvinou včetně dárců ledvin a také pochopitelně u osob po transplantaci ledviny. Protože se obecně přijalo opakovaně klinicky ověřené doporučení o redukcí příjmu bílkovin, tedy i kreatinu, se stupněm snížení renálních funkcí, nejsou dostupné větší studie o dlouhodobém vlivu vysokého příjmu proteinů u významně snížené renální funkce [9,10].

Je však zřejmé, že všichni, kteří se chtějí věnovat aktivně posilování svalové hmoty spolu s užíváním větších dávek kreatinu, by měli být před zahájením intenzivního tréninku interně a především renálně vyšetřeni, aby se předešlo možnému dalšímu poškození při již probíhající ledvinové onemocnění. Navíc, i vysoká fyzická zátěž vede ke změně perfuzních parametrů v ledvinách s často zvýšenou proteinurií a erytrocyturií (jak vidíme u např. tzv. železných mužů a maratonců), které u disponovaných jedinců nemusí v reparační fázi závodů či tréninku pominout.

Metabolismus kreatinu při akutním selhání ledvin a dialyzačních metodách

Současné hodnocení stupně akutního poškození ledvin (acute kidney injury – AKI) dle klasifikace RIFLE a AKIN (Risk, Injury, Failure, Loss of kidney function, End-stage kidney disease/Acute Kidney Injury Network) vychází ze sérové koncentrace kreatininu zjištěné v průběhu definované časové periody. Zvýšení koncentrace kreatininu je závislé na snížení renální funkce, ale současně je velmi významně ovlivněno tvorbou kreatininu (Creatinine Generation Rate – CGR). Variace v tvorbě kreatininu pak mohou vést k významné chybě při stanovení stupně AKI, a mohou tak mít přímý dopad na další léčebné postupy. Změny mohou být ovlivněny i léčebnou metodou. Měření CGR při AKI je obtížné z několika důvodů. Nemocní nemají stabilní sérovou koncentraci kreatininu a sběr moči, a tedy hodnoty vyloučeného kreatininu v moči v měřené časové jednotce mohou být nepřesné. Koncentrace kreatininu je ovlivněna objemovou expanzí a redistribucí vlastních tělních tekutin, ale současně i množstvím tekutin podaných. Diuretika naopak vedou k tekutinové restrikci, a tím ke zvýšení koncentrace kreatininu. Roli mohou hrát i roztoky aminokyselin, krve a plazmy, které mohou významně ovlivnit také metabolismus kreatininu, ale i příjem bílkovin per os.

V klinické studii byli sledováni nemocní dlouhodobě léčení kontinuální venovenózní hemodialyzací (Continuous Venous Hemodialysis – CVVHD) [11]. Všichni nemocní zařazení do kohorty byli anuričtí a byli léčení opakovanou nepřerušovanou metodou CVVHD při hospitalizaci na klinickém oddělení. Hodnota CGR byla měřena a počítána z hodnot kreatininu stanoveného v séru a v odtékajícím dialyzačním roztoku. Sérové koncentrace kreatininu u jednotlivých nemocných byly určeny jako průměry 3 stanovení za sebou během 24 hod. Zjištěné hodnoty CGR byly signifikantně nižší ve srovnání s vypočtenou glomerulární filtrací (eGF). Rozdíly

při mnohorozměrné analýze byly významné především u nemocných dlouhodobě hospitalizovaných a u onkologických pacientů. Nižší hodnota CGR byla po adjustaci nezávisle spojena s tíží základního onemocnění a s intrahospitalizační mortalitou. Průměrná hodnota CGR v souboru činila 10,5 mg/kg/den při užití výpočtu ideální tělesné hmotnosti (Ideal Body Weight – IBW). Tyto hodnoty byly porovnávány se standardně stanovenými výpočty pro eGF vztaženými k aktuální tělesné hmotnosti (Adjusted Body Weight – ABW), a to dle Cockcrofta a Gaulta, Jelliffeho a Leveye (Modification of Diet in Renal Disease – MDRD). Při adjustaci na věk, pohlaví a rasu stanovené hodnoty v CGR souboru byl nejbližší výpočet dle Jelliffeho, zatímco standardně užívaný výpočet eGF dle MDRD nadhodnocoval o více než 10 %, a to tím více, čím byl pacient v závažnějším klinickém stavu. Nemocní s nejnižšími hodnotami CGR měli současně nejvyšší mortalitu, což nebylo možné predikovat z běžně užívaných výpočtových formulí. Jelliffeho výpočtový vzorec, do něž se vkládá pouze sérový kreatinin, vystihuje zřejmě mnohem lépe metabolickou situaci tvorby kreatininu než vzorec s více proměnnými. (Oba užívané vzorce, tj. dle Cockcrofta a Gaulta a MDRD dle Leveye, byly vytvořeny pro nemocné s chronickým onemocněním ledvin a pro správný výpočet předpokládají dlouhodobě stabilní tvorbu kreatininu).

Je tedy zřejmé, že u nemocných s AKI může tvorba kreatininu široce kolísat [12]. Za těchto podmínek mohou systémy RIFLE i AKIN hodnotit nemocné rozdílně se stejnou redukcí GF. Také vztahování tvorby kreatininu k ideální, nikoli aktuální tělesné hmotnosti lépe vystihuje reálnou tvorbu kreatininu, která je méně zkreslena při rozptýlení kreatininu v celkové tělesné vodě. Z hlediska metodického byla předpokládána – na základě předchozích prospektivních výsledků – plná ekvibrace kreatininu dialyzační membránou. Při výpočtu nebyla zohledněna sekrece malého množství kreatininu do gastrointestinálního traktu.

Z hlediska klinického je hlavním přínosem komentované studie poznání, že metabolickodialyzační clearance kreatininu (CGR) u anurických pacientů mohou být nejen přesnějším markerem funkce ledvin při AKI, ale současně i významným prognostickým faktorem přežívání nemocných. Ve srovnání se samotnými výpočty eGF tak představuje hodnota CGR přesnější marker pro clearance kreatininu.

Literatura

1. Joncquel-Chevalier Curt M, Voicu PM, Fontaine M et al. Creatine biosynthesis and transport in health and disease. *Biochimie* 2015; 119: 146–165. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.biochi.2015.10.022>>.
2. Zhang W, Zhang H, Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Clin Med Res* 2015; 7(4): 242–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.14740/jocmr2087w>>.
3. Balsom PD, Söderlund K, Sjödin B et al. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise. Influence of crea-

tine supplementation. Acta Physiol Scand 1995; 154(3): 303–310. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09914.x>>.

4. Willoughby DS, Rosene E. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. Med Sci Sport Exerc 2001; 33(10): 1674–1681.

5. Pline KA, Smith CL. The effect of creatine on renal function. Ann Pharmacother 2005; 39(6): 1093–1096. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1345/sph.1E628>>.

6. Poortmans JR, Francaux M. Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes. Med Sci Sports Exerc 1999; 31(8): 1108–1110.

7. Gualano N, Ungrinowitsch C, Novaes RB et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomize, double-blind, placebo-controlled trial. Eur J Appl Physiol 2008; 103(1): 33–40. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00421-007-0669-3>>.

8. Taes YE, Delanghe JR, Wuyts B et al. Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure. Nephrol Dial Transpl 2003; 18(2): 258–264.

9. Taner B, Aysim O, Abdulkadir U. The effect of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function. NDT Plus 2011; 4(1): 23–24. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfq177>>.

10. Edmunds JW, Jayapalan S, DiMarco NM et al. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han: SPRD-cy rats. Am J Kidney Dis 2001; 37(1): 73–78.

11. Wilson F, Sheehan JM, Mariani L et al. Creatinine generation is reduced in patients requiring continuous venovenous hemodialysis and independently predicts mortality. Nephrol Dial Transpl 2012; 27(11): 4088–4094. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfr809>>.

12. Petejová N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Crit Care 2014; 18(3): 224. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13897>>.

prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

✉ vladimir.teplan@seznam.cz

Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha

www.ipvz.cz

Doručeno do redakce 10. 9. 2018



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST

Publikační soutěž 2019

Česká internistická společnost letos opět vyhlašuje publikační soutěž. Do soutěže můžete přihlásit své práce, které byly publikovány v roce 2018, a to do těchto 2 kategorií:

1. monografie bez rozdílu věku – 3 nejlepší práce získají finanční odměnu

(1. místo – 30 000 Kč, 2. místo – 20 000 Kč, 3. místo – 10 000 Kč)

2. původní práce autorů do 35 let – nejlepší práce získá finanční odměnu 10 000 Kč

(autor nesmí v roce 2018 přesáhnout věk 35 let)

Podmínky soutěže:

- v době publikování musí autor splňovat podmínku členství v ČIS
- práce vznikla v roce 2018
- jedná se o původního autora práce

Původní práce a monografie je třeba zaslat na adresu sekretariátu ČIS, Sokolská 31, 120 00 Praha 2. Současně je třeba přihlášku do soutěže ohlásit na emailové adrese: info@interna-cz.eu

Konečný termín přihlášek o ceny ČIS je 31. 5. 2019.

Přejeme Vám hodně štěstí v soutěži a budeme se těšit na Vaše příspěvky!