

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

Vladimír Teplan<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha

<sup>2</sup>Katedra interních oborů LF OU a Interní klinika LF OU a FN Ostrava

<sup>3</sup>Klinické a výzkumné centrum ISCARE a CODUM, Praha

## Komentář k | Editorial on

Vnučák M et al. Potenciálne možnosti využitia kreatinfosfátu vo vnútornom lekárstve. Vnitr 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 organizmu

Lidský organizmus 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 %). Organizmus 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 **medicině** 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 průjemem.

## Účinek kreatinu na růst svalové hmoty je podmíněn 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 organizmu 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 organizmu 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 organismem 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 hyperfiltrační 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 redukcii 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 nemoci. 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 předikovat 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 vztažení tvorby kreatininu k ideální, nikoli aktuální tělesné hmotnosti lépe vystihuje reálnou tvorbu kreatininu, která je méně zkreslena při rozproštění 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. Jonckel-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, Sjodin 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, Martínek 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](mailto:vladimir.teplan@seznam.cz)

Subkatedra nefrologie IPVZ, Praha  
[www.ipvz.cz](http://www.ipvz.cz)

Doručeno do redakce 10. 9. 2018



## 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](mailto: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!