

SWATKO, Tomasz, Blicharz, Monika, CZUBALA, Marta, BARTOSIK-ZIELIŃSKA, Diana, Blicharz, Agnieszka & BARTOSIK, Magdalena. Effects of creatine supplementation on brain in the healthy population. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;13(4):160-165. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.017>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42400>
<https://zenodo.org/record/7660494>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 02.02.2023. Revised: 20.02.2023. Accepted: 21.02.2023.

Effects of creatine supplementation on brain in the healthy population

Wpływ suplementacji kreatyny na mózg w populacji osób zdrowych

Tomasz Swatko Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. Józefa Strusia z Zakładem Opiekuńczo

Leczniczym SPZOZ w Poznaniu <https://orcid.org/0000-0002-6519-5676> | swatko_tomasz@wp.pl

Monika Blicharz Uniwersyteckie Centrum Stomatologii w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0003-0710-5641> | blicharzmonikaa@gmail.com

Marta Czubała Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0001-8978-1867> | marta.czubala99@gmail.com

Diana Bartosik-Zielińska Uniwersyteckie Centrum Stomatologii w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-2440-1090> | zzielinskadiana@gmail.com

Agnieszka Blicharz VISUS Centrum Medyczne w Starachowicach

<https://orcid.org/0000-0003-4536-0651> | agnieszkablicharz9603@gmail.com

Magdalena Bartosik Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA w Lublinie

<https://orcid.org/0000-0002-0171-4975> | magdalenaklaudia1@gmail.com

Abstract

Introduction and purpose: Creatine supplementation is playing an increasingly important role not only in sports, but is beneficial in the context of brain health (e.g., cognitive processing, brain function and recovery from injury). This is a growing field of research, and the purpose of this brief review is to provide an update on the effects of creatine supplementation on brain health in healthy people.

Description of the state of knowledge: Creatine, is an organic compound produced mainly by the liver and kidneys. From the liver, kidneys and gastrointestinal tract, creatine enters through the bloodstream into skeletal

muscle, where a total of about 95% of the body's total creatine is stored. It is stored in the muscles, heart and brain.

Summary: There is potential for creatine supplementation to improve cognitive processing, especially in conditions characterized by creatine deficits in the brain, which can be triggered by acute stress factors (e.g., exercise, lack of sleep) or chronic, pathological conditions (e.g., creatine synthesis enzyme deficiencies, mild traumatic brain injury, aging, Alzheimer's disease). People with depression, the elderly, people with diseases associated with certain genetic defects (where creatine production and storage in the brain is impaired) are just some of the groups of people in whom creatine supplementation may be helpful. More research is needed to determine the clinical impact of long-term creatine supplementation dosing strategies on brain function and health.

Abstrakt

Wstęp i cel: Suplementacja kreatyną odgrywa coraz większą rolę nie tylko w sporcie, ale jest korzystna w kontekście zdrowia mózgu (np. funkcjonowanie mózgu i regeneracji po urazach). Jest to rosnące pole badań, a celem tego krótkiego przeglądu jest dostarczenie aktualnych informacji na temat wpływu suplementacji kreatyną na zdrowie mózgu u zdrowych ludzi.

Opis stanu wiedzy: Kreatyna, jest związkem organicznym wytwarzanym głównie przez wątrobę i nerki. Z wątroby, nerek i przewodu pokarmowego kreatyna dostaje się poprzez krew do mięśni szkieletowych, gdzie łącznie magazynowane jest około 95% całkowitej ilości kreatyny w organizmie. Jest ona magazynowana w mięśniach, sercu i mózgu.

Podsumowanie: Istnieje potencjał suplementacji kreatyną w celu poprawy funkcji poznawczych, szczególnie w warunkach charakteryzujących się deficytami kreatyny w mózgu, które mogą być wywołane przez ostre czynniki stresowe (np. ćwiczenia, brak snu) lub przewlekłe, patologiczne stany (np. niedobory enzymów syntezy kreatyny, łagodny uraz mózgu, starzenie się, choroba Alzheimera). Osoby m.in. z depresją, z chorobami związanymi z pewnymi defektami genetycznymi (produkcja i magazynowanie kreatyny w mózgu jest upośledzona) to tylko niektóre grupy osób, u których suplementacja kreatyną może być pomocna. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia klinicznego wpływu długoterminowych strategii dawkowania suplementacji kreatyną na funkcjonowanie i zdrowie mózgu.

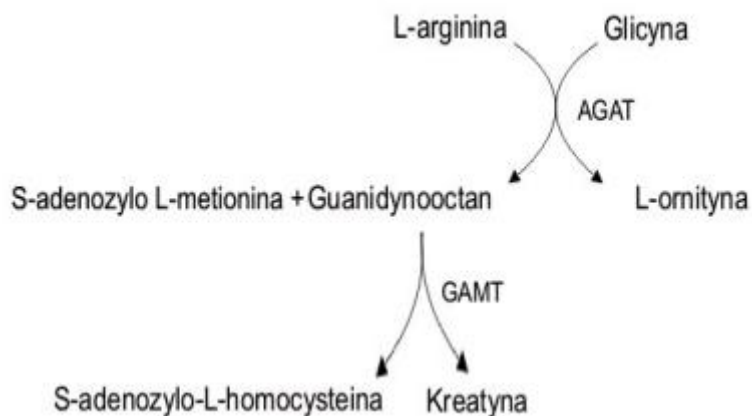
Keywords: creatine supplementation; cerebral energy metabolism; traumatic brain injury.

Wprowadzenie

Efekty terapeutyczne i ergogeniczne zwiększania poziomu kreatyny w mięśniach poprzez suplementację są dobrze znane. Wydaje się, że podobne korzyści dla funkcji mózgu i funkcji poznawczej można również osiągnąć dzięki suplementacji kreatyną, jednak badania w tej dziedzinie są bardziej ograniczone. Istnieje literatura sugerująca, że kreatyna może być korzystna dla zdrowia mózgu (np. funkcjonowanie mózgu i powrót do zdrowia po traumie). Celem tego przeglądu jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu suplementacji kreatyną na funkcjonowanie mózgu u osób zdrowych. Wydaje się, że kreatyna mózgową reaguje na suplementację, jednak do wywołania wzrostu kreatyny w mózgu mogą być wymagane wyższe lub dłuższe strategie dawkowania niż te zwykle stosowane w celu zwiększenia kreatyny w mięśniach. Optymalna strategia dawkowania w celu wywołania tej odpowiedzi jest obecnie nieznana [1-3].

Rola kreatyny

Badania na temat suplementacji kreatyny prowadzone są przeszło już kilkanaście lat. Jest dobrze znaną substancją działającą na wzrost wydolności fizycznej. Głównie osoby uprawiające sport sięgają po preparaty wzbogacające codzienną dietę w łatwo przyswajalne formy kreatyny, jak np. monohydrat czy jabłczan. Kreatyna jest niebiałkowym aminokwasem występującym naturalnie w organizmie człowieka. Powstaje z 3 aminokwasów: metioniny, argininy i glicyny za pośrednictwem enzymów: aminotransferazy glicynowej (AGAT) i metylotransferazy N-guanidynoocetanowej (GAMT) (Ryc.1). AGAT jest syntezowany w największych ilościach w nerkach i trzustce, GAMT w wątrobie i trzustce, natomiast transporter kreatyny (CrT) w nerkach, sercu i mięśniach szkieletowych [24]. W organizmie kreatyna występuje w postaci wolnej (Cr), jak i w postaci ufosforylowanej jako fosfokreatyna (PCr) [22]. Rezerwuarem podstawowym puli kreatyny (PCr + Cr) są mięśnie szkieletowe (95% pod postacią fosfokreatyny (około 66%) i kreatyny wolnej (około 33%)). Pozostałe 5% zasobów kreatyny występuje w mięśniu sercowym, a także w mięśniach gładkich, mózgu oraz jądrach [23]. Kreatyna odgrywa kluczową rolę w dostarczaniu energii komórkowej. Podczas ćwiczeń o wysokiej intensywności fosfokreatyna jest rozkładana na kreatynę i cząsteczkę fosforanu. Cząsteczka fosforanu jest następnie przyłączona do cząsteczki ADP, tworząc ATP (adenozynotryfosforanu), podstawowego nośnika energii w komórce. ATP jest wykorzystywane do napędzania skurczu mięśni.



Ryc. 1. Synteza kreatyny w organizmie. AGAT – aminotransferaza glicynowa (z ang. glycine amidinotransferase); GAMT – metylotransferaza N-guanidynoocetanowa (z ang. guanidinoacetate methyltransferase) (na podstawie Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000).

Wpływ suplementacji kreatyną na mózg

Większość całkowitej ilości kreatyny w organizmie znajduje się w mięśniach szkieletowych. Mózg jest również bardzo aktywną metabolicznie tkanką, odpowiadającą nawet za 20% zużycia energii przez organizm, który syntetyzuje samodzielnie kreatynę [14]. Kinaza kreatynowa (CK), główny enzym biorący udział w systemie ATP ulega również ekspresji w izoformie specyficznej dla mózgu, co sugeruje, że kreatyna może być również istotna w dostarczaniu energii do ośrodkowego układu nerwowego (OUN). W rzeczywistości zespoły niedoboru kreatyny w mózgu, charakteryzują się poważnymi zaburzeniami psychicznymi i rozwojowymi (np. opóźnienie umysłowe, opóźnienia w uczeniu się, autyzm, drgawki), które mogą być częściowo odwrócone przez suplementację kreatyną [15]. Metabolizm kreatyny może również wpływać na przetwarzanie funkcji poznawczych, ponieważ może ułatwiać homeostazę ATP w okresach szybkiej lub zmienionej rotacji ATP w mózgu, takich jak podczas wykonywania złożonych funkcji poznawczych, niedotlenienia, deprywacji snu i niektórych stanów neurologicznych [16,17]. Dodatkowo, suplementacja kreatyną może być korzystna w przypadku łagodnego urazowego uszkodzenia mózgu, które również wiąże się ze zmianami w zapotrzebowaniu energetycznym mózgu. Aparat enzymatyczny niezbędny do endogennej syntezy kreatyny znajduje się w układzie nerwowym, a transportery kreatyny występują w barierze krew-mózg, neuronach i oligodendrocytach, co wskazuje, że kreatyna w mózgu może nie być zależna wyłącznie od endogennej produkcji z innych narządów lub źródeł pokarmowych.

Stosowanie kreatyny może również przyczyniać się do poprawy gospodarki energetycznej na poziomie komórkowym w mózgu. W przeprowadzonych badaniach wykazano poprawę zdolności intelektualnych, takich jak czas reakcji na bodziec oraz pamięć, szczególnie u osób w podeszłym wieku [18, 19]. Suplementacja kreatyną powodowała zmniejszenie zapotrzebowania tkanki mózgowej na tlen [20]. W literaturze podkreśla się działanie antyoksydacyjne kreatyny, m.in. na komórki mózgu. W rezultacie jej przyjmowanie zmniejsza zmęczenie umysłowe, wykazuje działanie ochronne mózgu przed neurotoksynami, ogranicza zaburzenia neurologiczne w przypadku depresji i choroby dwubiegunowej. Dzięki suplementacji kreatyną poprawia się pamięć werbalna, długoterminowa i przestrzenna [25].

Suplementacja kreatyną w chorobach mózgu

Kreatyna nie jest obecnie stosowana jako rutynowe uzupełnienie w przypadku jakichkolwiek zaburzeń mózgu u ludzi, z wyjątkiem niedoborów w syntezie kreatyny, chociaż podjęto szereg badań klinicznych w szeregu różnych zaburzeń, z różnymi wynikami. Z przeprowadzonych badań, naukowcy wskazują na zmniejszony metabolizm niektórych części mózgu w czasie depresji podczas stosowania suplementacji kreatyny. Badania wskazały większą poprawę w czasie terapii SSRI i kreatyną w porównaniu do SSRI i placebo u kobiet [26]. W pierwszym przypadku suplementacja prowadzona jest przed wydarzeniem np. łagodnym urazowym uszkodzeniem mózgu i pomaga zapobiegać jego skutkom. W drugim przypadku suplementacja pomaga poprawić stan pacjenta poprzez zwiększenie rezerw kreatyny w mózgu, które są obniżone z powodu np. choroby. Utrudnieniem badań jest brak informacji na temat najlepszego reżimu dawkowania w celu zwiększenia stężenia kreatyny w mózgu oraz niepełne zrozumienie długoterminowego wpływu suplementacji kreatyny na syntezę i wychwyty endogennej kreatyny [10,15].

Podsumowanie

Suplementacja kreatyną ma zastosowanie nie tylko w sporcie, ale w terapii zaburzeń mięśniowych i nerwowych, choć wiedza na temat korzyści i ograniczeń suplementacji kreatyną w medycynie jest wciąż niekompletna. Suplementacja kreatyną może być istotnym czynnikiem wspomagającym terapię kliniczną zaburzeń syntezy i transportu kreatyny. Możliwości zastosowania suplementów kreatyny w leczeniu zaburzeń neurodegeneracyjnych, jak choroba Alzheimera czy Parkinsona oraz w leczeniu uszkodzeń centralnego układu nerwowego, są obiecujące. Jak dotąd nie wykazano, iż stosowanie kreatyny może negatywnie wpływać na zdrowie, pod warunkiem przyjmowania jej zgodnie z zaleceniami i po wykluczeniu przeciwwskazań. Nadal jednak pozostają nierozwiązane aspekty w suplementacji kreatyną. Ważne jest, aby określić optymalny protokół kreatynowy zdolny do zwiększenia poziomu kreatyny w mózgu. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia klinicznego wpływu długoterminowych strategii dawkowania suplementacji kreatyną na funkcjonowanie i zdrowie mózgu.

Disclosures:

Financialsupport: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

[1] Dolan, E.; Gualano, B.; Rawson, E.S. Beyond muscle: The effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur. J. Sport Sci.* 2019, 19, 1–14.

[2] Rae, C.D.; Bröer, S. Creatine as a booster for human brain function. How might it work? *Neurochem. Int.* 2015, 89, 249–259.

[3] Gualano, B.; Roschel, H.; Lancha, A.H.; Brightbill, C.E.; Rawson, E.S.; Junior, A.H.L. In sickness and in health: The widespread application of creatine supplementation. *Amino Acids* 2011, 43, 519–529.

- [4] Kreider, R.B.; Kalman, D.S.; Antonio, J.; Ziegenfuss, T.N.; Wildman, R.; Collins, R.; Candow, D.G.; Kleiner, S.M.; Almada, A.L.; Lopez, H.L. International Society of Sports Nutrition position stand: Safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017, 14, 18.
- [5] Paddon-Jones, D.; Borsheim, E.; Wolfe, R.R. Potential ergogenic effects of arginine and creatine supplementation. *J. Nutr.* 2004, 134, 2888S–2894S.
- [6] Brosnan, M.E.; Brosnan, J.T. The role of dietary creatine. *Amino Acids* 2016, 48, 1785–1791.
- [7] da Silva, R.P.; Clow, K.; Brosnan, J.T.; Brosnan, M.E. Synthesis of guanidinoacetate and creatine from amino acids by rat pancreas. *Br. J. Nutr.* 2014, 111, 571–577.
- [8] da Silva, R.P.; Nissim, I.; Brosnan, M.E.; Brosnan, J.T. Creatine synthesis: Hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009, 296, E256–E261.
- [9] Jager, 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.
- [10] Rae, C.D.; Bröer, S. Creatine as a booster for human brain function. How might it work? *Neurochem. Int.* 2015, 89, 249–259.
- [11] Bertin, M.; Pomponi, S.M.; Kokuhuta, C.; Iwasaki, N.; Suzuki, T.; Ellington, W.R. Origin of the genes for the isoforms of creatine kinase. *Gene* 2007, 392, 273–282.
- [12] Sahlin, K.; Harris, R.C. The creatine kinase reaction: A simple reaction with functional complexity. *Amino Acids* 2011, 40, 1363–1367.
- [13] Buford, T.W.; Kreider, R.B.; Stout, J.R.; Greenwood, M.; Campbell, B.; Spano, M.; Ziegenfuss, T.; Lopez, H.; Landis, J.; Antonio, J. International Society of Sports Nutrition position stand: Creatine supplementation and exercise. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2007, 4, 6.
- [14] Walker, J.B. Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. *Adv. Enzymol. Relat. Areas Mol. Biol.* 1979, 50, 177–242.
- [15] Braissant, O.; Bachmann, C.; Henry, H. Expression and function of AGAT, GAMT and CT1 in the mammalian brain. *Alzheimer's Dis.* 2007, 46, 67–81.
- [16] Solis, M.Y.; Painelli, V.D.S.; Artioli, G.G.; Roschel, H.; Otaduy, M.C.; Gualano, B. Brain creatine depletion in vegetarians? A cross-sectional 1H-magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Br. J. Nutr.* 2013, 111, 1272–1274.
- [17] Stockler-Ipsiroglu, S.; Van Karnebeek, C.D.M.; Longo, N.; Korenke, G.C.; Mercimek-Mahmutoglu, S.; Marquart, I.; Barshop, B.; Grolnik, C.; Schlune, A.; Angle, B.; et al. Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: Outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol. Genet. Metab.* 2014, 111, 16–25.
- [18] Laakso, M.P.; Hiltunen, Y.; Könönen, M.; Kivipelto, M.; Koivisto, A.; Hallikainen, M.; Soininen, H. Decreased brain creatine levels in elderly apolipoprotein E epsilon 4 carriers. *J. Neural Transm.* 2003, 110, 267–275. [CrossRef] [PubMed] 24. Solis, M.Y.; Artioli, G.G.; Otaduy, M.C.G.; Leite, C.D.C.; Arruda, W.; Veiga, R.R.; Gualano, B. Effect of age, diet, and tissue type on PCr response to creatine supplementation. *J. Appl. Physiol.* 2017, 123, 407–414.
- [19] Kreider, R.B.; Kalman, D.S.; Antonio, J.; Ziegenfuss, T.N.; Wildman, R.; Collins, R.; Candow, D.G.; Kleiner, S.M.; Almada, A.L.; Lopez, H.L. International Society of Sports Nutrition position stand: Safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017, 14, 1–18.
- [20] Rawson E., Venezia A.: Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids.* 2011, May, 40, 5, 1349–1362. doi: 10.1007/s00726-011-0855-9.
- [21] Morawska-Staszak, K. (2012). Wpływ suplementacji kreatyną na całkowity potencjał antyoksydacyjny oraz wydolność psychofizyczną u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby (Doctoral dissertation, Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2012 r).
- [22] Benzi G, Ceci A. Creatine as nutritional supplementation and medicinal product. *J Sports Med Phys Fitness* 2001; 41: 1-10.

- [23] Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ i wsp. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Biochem* 2003; 244: 95-104.
- [24] Braissant O, Henry H, Villard AM i wsp. Creatine synthesis and transport during rat embryogenesis: spatiotemporal expression of AGAT, GAMT and CT1. *BMC Dev Biol* 2005; 26: 5-9.
- [25] Morawska-Staszak K.: Wpływ suplementacji kreatyną na całkowity potencjał antyoksydacyjny oraz wydolność psychofizyczną u pacjentów z przewlekłymi schorzeniami wątroby. Rozprawa doktorska. Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2012 r.
- [26] Lyoo, I. K., Yoon, S., Kim, T., Hwang, J., Kim, J. E., Won, W., Renshaw, P. F. (2012). A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Oral Creatine Monohydrate Augmentation for Enhanced Response to a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor in Women With Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 169(9), 937-945.