



Nationales Forschungsprogramm NFP 53
«Muskuloskeletale Gesundheit –
chronische Schmerzen»

Kreatin tut alten Knochen gut¹

Isabel Gerber^a, Hanswerner Gerber^a, Claudio Dora^b, Daniel Uebelhart^c, Theo Wallimann^a

^a ETH Zürich, Institut für Zellbiologie, Zürich, ^b Orthopädie, Universitätsklinik Balgrist, Zürich,

^c Rheumatologie und physiologische Medizin, Universitätsspital Zürich

Hintergrund

Patienten, die unter Muskelkrankheiten sowie anderen neuro-muskulären und neuro-degenerativen Erkrankungen leiden, erhalten immer häufiger Kreatin als Nahrungsmittelzusatz – im Sinne einer wichtigen, ergänzenden Therapie [1]. Es trägt bei zur Erhaltung der Muskelmasse und unterstützt die Rehabilitation. Kreatin ist ein billiges Produkt und hat deshalb als Nahrungsmittelzusatz einen grossen sozioökonomischen Einfluss auf die muskuloskeletale Gesundheit der Bevölkerung, vor allem aber der Patienten.

Natürlicherweise nehmen wir einen Teil des Kreatins über die Nahrung auf: durch den Verzehr von Fleisch und Fisch (1–4 g pro Tag). Ein anderer Teil wird in der Niere, im Pankreas und in der Leber synthetisiert (1–2 g pro Tag) und erreicht über das Blut alle Organe. In die Zellen gelangt Kreatin (Cr) durch den Kreatin-Transporter (CRT) (Abb. 1 [1]). Innerhalb der Zellen wird Kreatin mit Hilfe des Enzyms Kreatinkinase (CK) phosphoryliert. Auf diese Weise entsteht das energetisch hochwertige Phosphokreatin (PCr). Der grosse Pool von PCr wirkt als Energiespeicher, indem er das Phosphat liefert, das dazu dient, aus ADP (Adenosindiphosphat) oder

AMP (Adenosinmonophosphat) ATP (Adenosin-triphosphat) zu regenerieren. ATP seinerseits ist der Hauptlieferant von chemischer Energie, welche die Zellen benötigen, um alle ihre Funktionen zu erfüllen. Das Kreatin-Kreatinkinase-Phosphokreatin-System hat also eine wichtige Aufgabe in der energetischen Homöostase der Zellen [1].

Zielsetzung

In einer früheren Studie konnte unsere Forschungsgruppe zeigen, dass Kreatin auch eine stimulierende Wirkung hat auf das Wachstum und die Kalziumeinlagerung von isolierten, knochenbildenden Zellen (Osteoblasten) in Kultur [2]. Diese Erkenntnisse wurden gestützt durch eine Tierstudie mit Ratten in der Wachstumsphase über die Wirkungen von Kreatin [3], aber auch in klinischen, doppelblind angelegten Studien mit Patienten [4, 5]. Hier führte die Supplementation mit Kreatin nicht nur zum Anstieg in der Dichte der Knochen und ihrer mechanischen Festigkeit, sondern auch zu einer reduzierten Knochenresorption. Ausserdem haben verschiedene Studien Hinweise darauf geliefert, dass die Bioenergetik von Osteoblasten nicht nur einen wichtigen Beitrag zum besseren Verständnis von Knochenbildung leisten kann, sondern auch zu jenem von Knochenerkrankungen wie Osteoporose. Dabei sind Zellkulturen ein wertvolles Mittel, um die grundlegenden bioenergetischen Prinzipien im Knochen zu untersuchen.

Ziel unserer Studie an Zellkulturen war einerseits, die Bioenergetik von menschlichen Knochenzellen (human osteoblasts, hOB) zu analysieren. Auf der anderen Seite ging es darum, die Wirkung von Kreatin auf Viabilität, Zellwachstum und Differenzierung von normalen und osteopenischen/osteoporotischen menschlichen Knochenzellen zu untersuchen. Vorgängig wurde die Knochendichte im betroffenen Schenkelhals jedes Patienten mittels einer DEXA-Messung untersucht und gemäss internationalen Standards klassifiziert.

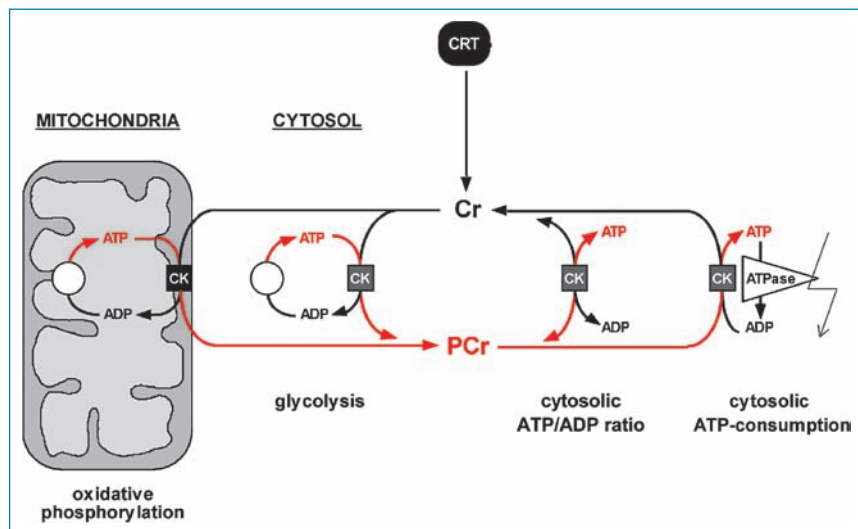


Abbildung 1

Der Kreatin-Stoffwechsel in einer Zelle; Cr: Kreatin, CRT: Kreatin-Transporter, PCr: Phosphokreatin [1].

¹ Bioenergetik von menschlichen Osteoblasten in Zellkultur. Projektnummer: 4053-104856/1.

Methode

Patienten, die eine Hüftprothese erhalten hatten, wurden Knochenproben entnommen. Daraus wurden knochenbildende Zellen (hOB) isoliert und kultiviert. In einem ersten Schritt untersuchten wir die Energiegewinnung der Zellen durch Glykolyse und Respiration, sowie die Präsenz der Kreatinkinase (CK) und des Kreatintransporters. Ausserdem hemmten wir die Zellen metabolisch. Die Glykolyse oder Fettverbrennung wurde blockiert, oder die Zellen wurden einem oxidativen Stress durch Wasserstoffperoxid (H_2O_2) ausgesetzt. Weiter analysierten wir mit biochemischen Methoden die Wirkung von Kreatin in bezug auf die Lebensfähigkeit knochenbildender Zellen, auf deren Stoffwechselaktivität, Wachstum und Knochenbildung. Die Aktivität von Enzymen, die im Energiestoffwechsel eine wichtige Rolle spielen – zum Beispiel Kreatinkinasen oder Laktatdehydrogenasen – wurde ebenfalls untersucht. Schliesslich wurde der Einfluss der metabolisch aktiven Form von Vitamin D_3 (1,25 Dihydroxy-Vitamin D_3 ; abgekürzt D_3) auf die oben dargestellten Parameter erforscht.

Resultate

Menschliche Osteoblasten gewinnen ihre Energie in erster Linie aus der Glykolyse. Diese kann eine Hemmung der Respiration kompensieren, aber nicht umgekehrt. Ausserdem verfügen die Osteoblasten über einen Kreatintransporter und zeigen Kreatinkinase-Aktivität. Wird ihnen D_3 verabreicht, so erhöht sich die Kreatinkinase-Aktivität signifikant. Zusätzlich können knochenbildende Zellen Kreatin nur zum Teil selbst synthetisieren. Das deutet darauf hin, dass sie eine bestimmte Menge des Kreatins aktiv aufnehmen müssen. Das heisst aber auch, dass das Kreatin-Kreatinkinase-Phosphokreatin-System in menschlichen Osteoblasten tatsächlich präsent ist.

Wurden die Zellen oxidativem Stress durch Wasserstoffperoxid ausgesetzt, so sank die Viabilität mit zunehmender Konzentration von H_2O_2 . Bei der höchsten Dosierung überlebten unter Zugabe von Kreatin deutlich mehr Zellen als bei der Kontrolle ohne Kreatin.

Beim Vergleich der Knochenbildung in Zellkultur von normalen und osteopenischen Osteoblasten ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich des Wachstums und der Differenzierung. Osteo-

penische Osteoblasten hatten nicht nur eine reduzierte Fähigkeit, Knochenmatrix aufzubauen, sondern auch eine verminderte Ausschüttung von Osteoprotegerin, um die Aktivität der Osteoklasten zu hemmen. Dafür war ihr Wachstum im Vergleich zu normalen Osteoblasten verstärkt.

Eine Supplementierung mit Kreatin bewirkte bei normalen und osteopenischen knochenbildenden Zellen nicht nur eine verstärkte zelluläre Sekretion von Knochenmatrix und Osteoprotegerin, sondern auch eine erhöhte Mineralisierung im Vergleich zur Kontrolle – allerdings nur bei einem Mangel an Vitamin D. Erhielten die Zellen D_3 , so verschwanden diese Effekte, und die Kreatin-Gruppe unterschied sich kaum mehr von der Kontrolle.

Praktische Schlussfolgerung

Die positiven Auswirkungen einer Kreatin-Supplementierung auf menschliche, knochenbildende Zellen *in vitro*, könnten nun direkt mit einer klinischen, doppel-blind durchgeführten Studie untersucht werden und zwar bei älteren Menschen, die bekanntermassen zu tiefe Spiegel von Kreatin und Vitamin D_3 haben.

Ausblick

Langfristig gesehen könnte Kreatin in breitem Massstab als neuartiges, kostengünstiges, vorbeugendes oder ergänzend-therapeutisches Mittel eingesetzt werden, was bedeutende sozioökonomische Folgen für die muskuloskeletale Gesundheit der Bevölkerung hätte. Ausserdem könnte diese Art von Intervention eine billige, aber effektive ergänzende Therapie für Osteoporose-Patienten darstellen, die frei von Nebenwirkungen ist. Unserer Meinung nach ist es durchaus vernünftig zu postulieren, dass Kreatinsupplementation als allgemeine Prävention für Senioren zur Erhaltung ihrer skelettomuskulären Gesundheit propagiert werden sollte.

Die wichtigste Botschaft

Kreatin fördert das Wachstum und die Überlebensfähigkeit von menschlichen, knochenbildenden Zellen in Kultur. Das könnte die Grundlage sein, um Kreatin dereinst bei Senioren als allgemeine Präventionsmassnahme einzusetzen.

Literatur

- 1 Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Neumann D, et al. The phospho-creatine circuit: molecular and cellular physiology of creatine kinases, sensitivity to free radicals and enhancement by creatine supplementation. Weinheim, Germany: Wiley-VCH; 2007 (Saks V.A.ed.), pp. 195–264; ISBN: 978-3-527-31787-5.
- 2 Gerber I, Gwynn I, Alini M, Wallimann T. Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur Cell Mater*. 2005;10:8–22.

- 3 Antolic A, Roy BD, Tarnopolsky MA, et al. Creatine monohydrate increases bone mineral density in young Sprague-Dawley rats. *Med Sci Sports Exerc*. 2007;39(5):816–20.
- 4 Louis M, Lebacqz J, Poortmans JR, et al. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve*. 2003;27(5):604–10.
- 5 Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE, Shawn Davison K, Burke DG. Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging*. 2005;9(5):352–3.

Korrespondenz:

Prof. Theo Wallimann

ETH Zurich

Institute of Cell Biology

Schafmattstr. 18

CH-8093 Zurich

theo.wallimann@cell.biol.ethz.ch