

# BESLENME TAKVİYELERİ HAKKINDAKİ KLİNİK ÇALIŞMALAR

DMD Aileleri Derneği, Nisan 2021

## 1. GİRİŞ

Tüm sağlık ve bakım rehberlerinde en temel ilke “önce zarar vermemek” olarak tanımlanır. Beslenme takviyelerinin doğal kaynaklı olmaları ve yaygın olarak kullanılmaları, güvenli olduklarını kanıtlamaz. Beslenme takviyeleri, aynı ilaçlarda olduğu gibi kişiden kişiye farklı etkiler gösterebilir. Farklı ilaç ve takviyelerin bir arada kullanımının da birbirlerini olumsuz yönde etkileyebileceği unutulmamalıdır. Her şeyden önce, takviyelerdeki konsantrasyonlar normal besinlerden alacağınızdan çok daha yüksektir. Buna ek olarak takviyelerdeki bazı bileşikler, normal ilaçlarda da bulunan aktif elementler içerir. Beslenme takviyelerini kullanırken takibi altında olduğunuz hekimlere ve sağlık uzmanlarına mutlaka bilgi veriniz.

Uluslararası seviyede kabul görmüş DMD Aile Rehberi’nde, dozunun hekim tarafından belirlenmesi koşuluyla önerilen takviye sadece iki tanedir: Kalsiyum ve D vitamini. Diğer takviyeler, genellikle DMD hastaları ve ailelerinin gözlemlerine ve kısıtlı sayıdaki bilimsel veriye dayanarak kullanım alanı bulmaktadır. Bu takviyelerin, kronik iltihaplanma veya oksidatif stresin zararlı etkilerine karşı etkili tamamlayıcı olma potansiyelleri vardır ve kullanımlarının güvenilirlik ve etkileri için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda, beslenme takviyelerine dair DMD hastaları üzerinde gerçekleştirilen klinik çalışmalar ve hayvan deneyleri derlenmiştir.

Derlemeler sırasında PPMD’nin 2018 Nisan’da yayınladığı “Summary of Studies Using Supplements in Duchenne” yazısı temel alınmakla beraber, farklı güncel çalışmaların incelemeleri de (*Resveratrol*, *Andrographolide*, *Flavocoxid*) eklenerek içerik zenginleştirilmiştir.

## 2. DMDsdasd HASTALARI ÜZERİNDE YAPILAN KLİNİK ÇALIŞMALAR

Aşağıdaki tablo Duchenne'li hastalarda yapılmış olan ana çalışmalarını göstermektedir. Bu tabloda kullanılan çalışmalar kanıt düzeylerine göre gruplandırılmıştır.

Takviye	Çalışma	Kullanılan Doz	Çalışma Süresi	Katılımcılar	Steroid Kullanımı	Sonuçlar	Yorumlar
<b>Randomize kontrollü çalışmalar (Kanıt Düzeyi 2)</b>							
Kreatin monohidrat	Walter ve ark. (2000)	5 g/gün	8 hafta	8 erkek Ort. yaş 10	Hayır	Günlük yaşam aktiviteleri ve kas gücünde anlamlı düzelme	Bu 5 çalışmanın ele alındığı sistematik derlemede Kley ve ark. (2013), ortalamalardaki artışın ( <i>kas gücü 8.5%, yağsız vücut kitlesi 0.63kg ve kemik mineral yoğunluğu 3%</i> ) teşvik edici olduğunu ancak çalışmalardaki bazı varyasyonlarda kreatin monohidrattan hafif bir fayda gördüğünü belirtmişlerdir.
	Tarnopolsky ve ark. (2004)	0.1 g/kg/gün	4 ay	31 erkek Ort. yaş 10	50%	Kemik yıkımında azalma, kavrama gücünde artış ve yağsız vücut kitlesinde artış	
	Louis ve ark. (2003)	3 g/gün	3 ay	12 erkek Ort. Yaş 11	Hayır	Kas gücünde artış, yorgunluğa dirençte artış ve kemik mineral yoğunluğunda artış	
	Banerjee ve ark. (2010)	5 g/gün	8 hafta	33 erkek 3-12 yaş	Hayır	Kısa dönemde kas gücü korunmuştur.	
	Escobar ve ark. (2005)	5 g/gün	6 ay	50 erkek 4-10 yaş	Hayır	Kas gücünde ya da fonksiyonunda değişiklik yoktur.	
L-Lösin	Mendell ve ark. (1984)	0.2 g/kg/gün	12 ay	96 erkek Ort. 10 yaş	Hayır	Tedavi grubunda kas gücünde hafif artış görülmüştür.	Araştırmacılar, kontrol grubundaki beklenmeyen gerileme nedeniyle böyle bir fark oluştuğunu belirtmişlerdir.
L-Karnitin	Escobar-Cedillo ve ark. (2013)	0.05 g/kg/gün günde 2 kez	12 ay	20 erkek 4-9 yaş	Hayır	Kas fonksiyonunda değişiklik yok.	Çalışmayla ilgili yeterli açıklayıcı veri olmadığından değerlendirmek zordur.

L-Glutamin	Escolar ve ark. (2005)	0.6g/kg/gün	6 ay	50 erkek 4-10 yaş	Hayır	Kas gücünde ya da fonksiyonunda değişiklik yoktur.	Glutamin için kanıtlar karışıktır. Escolar ve ark. (2005) glutamin takviyesi sonrası fonksiyonlarda anlamlı değişiklik saptamama sebebi, kontrol grubunda bekledikleri gibi bir fonksiyon kaybı olmamasıdır. Mok ve ark. (2009) göre glutamin kortikosteroidlerle alındığında potansiyel iyileşme yapar.
	Mok et ark. (2009)	0.5 g/kg/gün	4 ay	30 erkek 2-10 yaş	15%	Kas kitlesi ve protein yıkımında değişiklik gözlenmemiş; steroidle birlikte kullanıldığında ufak iyileşmeler sağlar.	
	Mok ve ark. (2006)	0.5 g/kg/gün	10 gün	26 erkek 7-15 yaş	Hayır	Tüm vücut protein yıkımında azalma.	
Koenzim-Q10	Salehi ve ark. (2017)	3-5 mg/kg/gün	6 ay	25 erkek Ort. yaş 9	95%	Kardiyak performansta değişiklik yok.	Bu çalışmada fonksiyon/kuvvet değerlendirilmemiş, sadece kalple ilgili sonuçlar ölçülmüştür. (Tablonun diğer kısmında Koenzim Q10 takviyesinin kas gücüne biraz olumlu etki edebileceği gösterilmiştir.)
Omega-3 yağ asitleri	Rodríguez-Cruz ve ark. (2017)	2.9 g/gün	6 ay	36 erkek Ort. yaş 8	Hayır	Enflamasyon(iltihap) belirteçlerinde düzelme.	Kas fonksiyonu/gücü değerlendirilmemiştir.
Flavocoxid	Vita ve ark. (2021)	250/500 mg	1 yıl	34 erkek 4-12 yaş	55%	Steroidle birlikte alanlarda enflamasyon belirteçleri IL-1 beta ve TNF alfa düzeyinde anlamlı düşüş göstermiştir. Steroid kullanmayanlarda antioksidan belirteç olarak H2O2 konsantrasyonu anlamlı olarak azalmıştır. Kas fonksiyonunda anlamlı düzelme yok. 7 yaş altında Gowers manevrası ve 7 yaş üstünde 10 dk yürüme testi süresinde iyileşme görülmüştür.	Çiftkör plasebo kontrollü en az 2-3 yıl süreli çalışmaya ihtiyaç vardır. Flavocoxid ilerde steroide ilave tedavi ya da steroide alternatif tedavi seçeneği olabilir.

**Diğer çalışmalar (Düşük kanıt düzeyi)**

L-Karnitin	Paulson ve ark. (1998)	0.05 g/kg	Tek enjeksiyon	5 erkek 6-21 yaş	Hayır	Distrofik hastalarda artmış ketozis.	Bu çalışmada sınırlı klinik uygulama mevcuttur.
Koenzim-Q10	Spurney ve ark. (2011)	>90 mg/gün	6 ay	12 erkek Ort. yaş 8	100%	Katılımcıların %8.5'unda kas gücünde düzelme var; kardiyak parametrelerde değişiklik yok.	Başlangıç dozu 90 mg/gün, fakat dozaj aralığı 90 ila 510 mg/gün. Hastalarda kan koenzim Q10 düzeyi (2.5µg/ml) olarak sağlanmaya çalışılarak bu dozlar verilmiştir.
Resveratrol	Kawamura ve ark. (2020)	500 mg/gün (ilk 8 hafta) 1000 mg/gün (2. 8 hafta) 1500 mg/gün (3. 8 hafta)	24 hafta	10 erkek, 1 kadın 12- 46 yaş 5 DMD, 4 BMD, 2 Fukuyama MD	Sadece 1 DMD hastası kullanıyor	Proksimal kaslarda motor fonksiyon ve kas gücünde düzelme mevcut. Distal kaslarda değişiklik yok. Serum kreatin kinaz değerinde %34 düşüş.	Resveratrolün fayda sağladığını göstermek için randomize kontrollü çalışmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

### 3. DMD FARE MODELİNDE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Aşağıdaki tablo henüz klinik çalışmaları yapılmamış olan takviyelerin DMD fare modelinde yapılmış olan çalışmalarını özetlemektedir. Bu sonuçları yorumlarken fare modeli üzerinde yapılan çalışmaların insanlarda her zaman aynı etkiyi yapmayabileceğini göz önünde bulundurmak gerekir. Bu çalışmalar ön bulgular olarak kabul edilmektedir.

Takviye	Çalışma	Kullanılan Doz	Çalışma Süresi	Sonuçlar
L-Arginin	Voisin ve ark. (2005)	200 mg/kg/gün (haftada 5 gün)	6 hafta	İskelet kas nekrozunda azalma ve serum kreatin kinazında azalma; diafram gücünde artış
	Hnia ve ark. (2008)	200 mg/kg/gün	2 hafta	İskelet kası enflamasyon belirteçlerinde azalma; santral çekirdekli kas liflerinde artış (kas hasarının indirek belirteci)
	Wehling-Henricks ve ark. (2010)	5 mg/mL içme suyunda	17 ay	Kalp ve kasta fibroziste artış
L -Karnitin	Oh ve ark. (2005)	75 mg/kg/gün	6 hafta	Serum kreatin kinazda azalma
L-Glutamin	Mok ve ark. (2008)	500 mg/kg/gün	3 gün	Antioksidan kapasitede artış
Taurin	DeLuca ve ark.(2003)	Günlük yemeği %10'u	4–8 hafta	Önayak gücünde artış; kas rejenerasyonu belirteçlerinde iyileşme
	Cozzoli ve ark. (2011)	1 g/kg/gün	4–8 hafta	Plazma laktat dehidrogenaz düzeyinde azalma
Andrografolid	Caberra ve ark. (2014)	Intraperitoneal 1mg/kg/gün	3 ay	Tedavi almamış distrofik farelere göre tedavi alanların klinikleri daha hafif seyretmiştir. Egzersiz testinde daha iyi performansları olmuştur. Kas gücünde artış, kas kaybında azalma, fibroziste azalma, TGF-beta sinyalinde azalma saptanmıştır.
Yeşil çay ekstresi	Buetler ve ark. (2002)	Günlük yemeğin %0.01–0.05'i	4 hafta	Rejeneratif döngüde ve iskelet kası nekrozunda azalma
	Call ve ark. (2008)	Günlük yemeğin %0.50'i	3 hafta	Serum kreatin kinazda düşüş ve istemli koşu performansında artış
	Evans ve ark. (2010)	Günlük yemeğin 0.25–0.50'i	6 hafta	Rejenere olan liflerin oranında azalma

Omega-3	Machado ve ark. (2011)	EPA (300 mg/kg/gün)	16 gün	Merkezi çekirdekli liflerin oranında azalma; enflamasyon belirteçlerinde azalma
	Mauricio ve ark. (2013)	EPA ve DHA (300 ve 150 mg/kg/gün)	16 gün	Merkezi çekirdekli liflerin oranında azalma; enflamasyon belirteçlerinde azalma; serum kreatin kinazda azalma
	de Carvalho ve ark. (2013)	EPA (300 mg/kg/gün)	16 gün	M1 makrofajdan M2'ye dönüşümü uyarır (anti- enflamatuar etki)
Resveratrol	Gordon ve ark. (2014)	100 mg/kg/gün	8 hafta	Merkezi çekirdekli lif oranında azalma ve iskelet hücresi oksidatif strese azalma; iskelet kası gücünde artış; enflamatuar belirteçlerde değişiklik yok
	Kostek ve ark. (2011)	100 mg/kg/gün	10 gün veya 8 hafta	8 haftalık tedavi ile iskelet kas gücünde artış var ancak yorgunluğa direnç yok
	Hori ve ark. (2011)	4 g/kg/gün	32 hafta	İskelet kasında oksidatif strese ve fibroziste azalma; korunmuş kas kitlesinde azalma
N-asetilsistein	Whitehead ve ark. (2008)	İçilen suyun %1'i (60 mM)	6 hafta	Kardiyak hasarın çeşitli belirteçlerinde düzelleme; merkezi çekirdekli liflerde ve NFκ-β'de azalma; utrofin düzeyinde artış
	Pinto ve ark. (2013)	150 mg/kg/gün	2 hafta	Kasta enflamatuar alanlarda azalma ve diaframda TNF-α'da azalma
Protandim	Qureshi ve ark. (2010)	457 mg/m <sup>2</sup>	6 hafta 6 ay	Oksidatif stresin bazı belirteçlerinde düzelleme sağlar, motor fonksiyonda düzelleme sağlamaz.

#### 4. REFERANSLAR

- Banerjee B, Sharma U, Balasubramanian K, Kalaivani M, Kalra V, Jagannathan NR. Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31P MRS study. *Magn Reson Imaging*. 2010;28(5):698–707. doi: 10.1016/j.mri.2010.03.008
- Escobar-Cedillo RE, Tintos-Hernández JA, Martínez-Castro G, de Oca-Sánchez BM, Rodríguez-Jurado R, Miranda-Duarte A, Lona-Pimentel S, et al. L-carnitine supplementation in Duchenne muscular dystroph steroidnaive patients: a pilot study. *Curr Top Nutraceut Res*. 2013;11(3):97.
- Escolar DM, Buyse G, Henricson E, Leshner R, Florence J, Mayhew J, CINRG Group, et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2005;58(1):151–5. doi: 10.1002/ana.20523.
- Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6, CD004760. doi: 10.1002/14651858.CD004760.pub4.
- Louis M, Lebacqz J, Poortmans JR, Belpaire-Dethiou MC, Devogelaer JP, Van Hecke P, et al. Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve*. 2003;27(5):604–10. doi: 10.1002/mus.10355.
- Mendell JR, Griggs RC, Moxley 3rd RT, Fenichel GM, Brooke MH, Miller JP, Dodson WE. Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: IV. Double-blind controlled trial of leucine. *Muscle Nerve*. 1984;7(7):535–41. doi: 10.1002/mus.880070704.
- Mok E, Eleouet-Da Violante C, Daubrosse C, Gottrand F, Rigal O, Fontan JE, et al. Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):823–8.
- Mok E, Letellier G, Cuisset JM, Denjean A, Gottrand F, Alberti C, Hankard R. Lack of functional benefit with glutamine versus placebo in Duchenne muscular dystrophy: a randomized crossover trial. *PLoS One*. 2009;4(5), e5448. doi: 10.1371/journal.pone.0005448.
- Paulson DJ, Hoganson GE, Traxler J, Sufi t R, Peters H, Shug AL. Ketogenic effects of carnitine in patients with muscular dystrophy and cytochrome oxidase deficiency. *Biochem Med Metab Biol*. 1988;39(1):40–7.
- Rodríguez-Cruz M, Cruz-Guzmán OdR, Almeida-Becerril T, Solís-Serna AD, Atilano-Miguel S, Sánchez-González JR, et al. Potential therapeutic impact of omega-3 long chain-polyunsaturated fatty acids on inflammation markers in Duchenne muscular dystrophy: A double-blind, controlled randomized trial. *Clinical Nutrition*. 2017. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.011 (article in press).

- Salehi F, Zeinaloo A, Riasi HR, Shamloo AS. Effectiveness of Coenzyme Q10 on echocardiographic parameters of patients with Duchenne muscular dystrophy. *Electronic Physician*. 2017;9(3):3896-3904. doi:10.19082/389. Spurney CF, Rocha CT, Henricson E, Florence J, Mayhew J, Gorni K, Pasquali L, et al. CINRG pilot trial of coenzyme Q10 in steroid-treated duchenne muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*. 2011;44(2):174–8.
- Tarnopolsky MA, Mahoney DJ, Vajsar J, Rodriguez C, Doherty TJ, Roy BD, Biggar D. Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2004;62(10):1771–7. Walter MC, Lochmuller H, Reilich P, Klopstock T, Huber R, Hartard M, et al. Creatine monohydrate in muscular dystrophies: A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Neurology*. 2000;54(9):1848–50.
- Voisin V, Sebrie C, Matecki S, Yu H, Gillet B, Ramonatxo M, De la Porte S. L-arginine improves dystrophic phenotype in mdx mice. *Neurobiol Dis*. 2005;20(1):123–30. doi: 10.1016/j.nbd.2005.02.010
- Hnia K, Gayraud J, Hugon G, Ramonatxo M, De La Porte S, Matecki S, Mornet D. L-arginine decreases inflammation and modulates the nuclear factor-kappaB/matrix metalloproteinase cascade in mdx muscle fibers. *Am J Pathol*. 2008; 172(6): 1509–19. doi: 10.2353/ajpath.2008.071009
- Wehling-Henricks M, Jordan MC, Gotoh T, Grody WW, Roos KP, Tidball JG. Arginine metabolism by macrophages promotes cardiac and muscle fibrosis in mdx muscular dystrophy. *PLoS One*. 2010;5(5), e10763. doi: 10.1371/journal.pone.0010763
- Mok E, Constantin B, Favreau F, Neveux N, Magaud C, Delwail A, Hankard R. L-Glutamine administration reduces oxidized glutathione and MAP kinase signaling in dystrophic muscle of mdx mice. *Pediatr Res*. 2008;63(3):268–73. doi: 10.1203/PDR.0b013e318163a259
- De Luca A, Pierno S, Liantonio A, Cetrone M, Camerino C, Frayssé B, et al. Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-1. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003;304(1):453–63. doi: 10.1124/jpet.102.041343
- Cozzoli A, Rolland JF, Capogrosso RF, Sblendorio VT, Longo V, Simonetti S, et al. Evaluation of potential synergistic action of a combined treatment with alpha-methyl-prednisolone and taurine on the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(3):243–56. doi: 10.1111/j.1365-2990.2010.01106.x
- Buetler TM, Renard M, Offord EA, Schneider H, Ruegg UT. Green tea extract decreases muscle necrosis in mdx mice and protects against reactive oxygen species. *Am J Clin Nutr*. 2002;75(4):749–53.
- Call JA, Voelker KA, Wolff AV, McMillan RP, Evans NP, Hulver MW, Grange RW. Endurance capacity in maturing mdx mice is markedly enhanced by combined voluntary wheel running and green tea extract. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105(3):923–32. doi: 10.1152/japplphysiol.00028.2008
- Evans NP, Call JA, Bassaganya-Riera J, Robertson JL, Grange RW. Green tea extract decreases muscle pathology and NF-kappaB immunostaining in regenerating muscle fibers of mdx mice. *Clin Nutr*. 2010;29(3):391–8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.10.001



- Mauricio AF, Minatel E, Santo Neto H, Marques MJ. Effects of fish oil containing eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid on dystrophic mdx mice. *Clin Nutr.* 2013;32(4):636–42.
- Carvalho SC, Apolinario LM, Matheus SM, Santo Neto H, Marques MJ. EPA protects against muscle damage in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy by promoting a shift from the M1 to M2 macrophage phenotype. *J Neuroimmunol.* 2013;264(1-2):41–7. doi: 10.1016/j.jneuroim.2013.09.007
- Oh J, Kang H, Kim HJ, Lee JH, Choi KG, Park KD. The effect of L-carnitine supplementation on the dystrophic muscle and exercise tolerance of muscular dystrophy (mdx) mice. *J Korean Neurolog Assoc.* 2005;23:519–27.
- Gordon BS, Delgado-Diaz DC, Carson J, Fayad R, Wilson LB, Kostek MC. Resveratrol improves muscle function but not oxidative capacity in young mdx mice. *Can J Physiol Pharmacol.* 2014;92(3):243–51. doi: 10.1139/cjpp-2013-0350
- Kostek MC, Gordon BS, Diaz DCD. Resveratrol affects inflammation and muscle function in mdx mice. *FASEB J.* 2011;25(1\_MeetingAbstracts):1b597.
- Hori YS, Kuno A, Hosoda R, Tanno M, Miura T, Shimamoto K, Horio Y. Resveratrol ameliorates muscular pathology in the dystrophic mdx mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2011;338(3):784–94. doi: 10.1124/jpet.111.183210
- Whitehead NP, Pham C, Gervasio OL, Allen DG. N-Acetylcysteine ameliorates skeletal muscle pathophysiology in mdx mice. *J Physiol.* 2008;586(7):2003–14. doi: 10.1113/jphysiol.2007.148338
- de Senzi Moraes Pinto R, Ferretti R, Moraes LH, Neto HS, Marques MJ, Minatel E. N-acetylcysteine treatment reduces TNF-alpha levels and myonecrosis in diaphragm muscle of mdx mice. *Clin Nutr.* 2013;32(3):472–5. doi: 10.1016/j.clnu.2012.06.001
- Qureshi MM, McClure WC, Arevalo NL, et al. The Dietary Supplement Protandim® Decreases Plasma Osteopontin and Improves Markers of Oxidative Stress in Muscular Dystrophy Mdx Mice. *Journal of dietary supplements.* 2010;7(2):159-178.
- Cabrera D, Gutiérrez J, Cabello-Verrugio C, Morales MG, Mezzano S, Fadic R, Casar JC, Hancke JL, Brandan E. Andrographolide attenuates skeletal muscle dystrophy in mdx mice and increases efficiency of cell therapy by reducing fibrosis. *Skelet Muscle.* 2014 Mar 21;4:6. <https://doi.org/10.1186/2044-5040-4-6> PMID: 24655808; PMCID: PMC4021597.
- Kawamura, K., Fukumura, S., Nikaido, K. et al. Resveratrol improves motor function in patients with muscular dystrophies: an open-label, single-arm, phase IIa study. *Sci Rep* 10, 20585 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77197-6>
- Vita, G.L.; Sframeli, M.; Licata, N.; Bitto, A.; Romeo, S.; Frisone, F.; Ciranni, A.; Pallio, G.; Mannino, F.; Aguenouz, M.; Rodolico, C.; Squadrito, F.; Toscano, A.; Messina, S.; Vita, G. A Phase 1/2 Study of Flavocoxid, an Oral NF-κB Inhibitor, in Duchenne Muscular Dystrophy. *Brain Sci.* 2021, 11, 115. <https://doi.org/10.3390/brainsci11010115>