

Elevated plasma creatinine due to creatine ethyl ester use

M.S. Velema, W. de Ronde*

Department of Internal Medicine, VU Medical Center, Amsterdam, the Netherlands, *corresponding author: tel.: +31 (0)20-44 40 536, fax: +31 (0)20-44 40 502, e-mail: p.deronde@vumc.nl

ABSTRACT

Creatine is a nutritional supplement widely used in sport, physical fitness training and bodybuilding. It is claimed to enhance performance. We describe a case in which serum creatinine is elevated due to the use of creatine ethyl ester. One week after withdrawal, the plasma creatinine had normalised.

There are two types of creatine products available: creatine ethyl ester (CEE) and creatine monohydrate (CM). Plasma creatinine is not elevated in all creatine-using subjects. CEE, but not CM, is converted into creatinine in the gastrointestinal tract. As a result the use of CEE may be associated with elevated plasma creatinine levels. Since plasma creatinine is a widely used marker for renal function, the use of CEE may lead to a false assumption of renal failure.

KEYWORDS

Creatine, creatinine, bodybuilding

INTRODUCTION

The use of nutritional supplements continues to increase in sports and physical fitness, with creatine as one of the most widely used substances. Among visitors to Dutch fitness centres, 3.2% had used creatine supplementation in the past year.¹ Creatine is claimed to increase muscle strength and is most popular among bodybuilders. It is considered a harmless product and is not regarded as a performance enhancing drug by the *World Anti Doping Agency*. We describe a patient who had a substantial elevation of his plasma creatinine level, which normalised after withdrawal of the creatine-containing supplement he was using. Furthermore we explain why serum creatinine is not elevated in all subjects using creatine.

CASE REPORT

A 38-year-old man visited our outpatient clinic because he was worried about his fertility after years of anabolic steroids usage. One year before oligoasthenoteratospermia was diagnosed. His medical history was otherwise unremarkable. He had not been using anabolic steroids over the past two years. In the seven years before, he had been taking various types of anabolic steroids, stacked (eq. combining different anabolic steroids) mostly in cycles lasting on average three months with occasional use in between cycles. At first presentation he had only been using protein shakes and creatine powder for a week (creatine ethyl ester). He exercised four times a week for one and a half hour, mostly strength training. He did not mention any mental or physical complaints.

Physical examination was unremarkable except for a very muscular appearance. Routine blood tests showed an elevated creatinine (247 $\mu\text{mol/l}$; reference range 64 to 104 $\mu\text{mol/l}$), urea (9 $\mu\text{mol/l}$; reference range 3 to 7.5 $\mu\text{mol/l}$) and creatine kinase (227 $\mu\text{mol/l}$; reference range 0 to 170 $\mu\text{mol/l}$) levels. The results of other blood tests (including a complete blood count, liver enzymes and electrolytes) were within normal limits. The urine screening test was negative for haemoglobin, leucocytes or protein. Ultrasound of the kidneys showed normal sized kidneys without signs of hydronephrosis or kidney stones.

We advised the patient to stop the creatine and protein shakes and repeated blood tests six days later. The plasma creatinine levels had normalised to 76 $\mu\text{mol/l}$ and the urea to 5.5 $\mu\text{mol/l}$. We concluded that the elevated plasma creatinine level was due to oral supplementation with creatine.

In addition we measured serum creatine levels. Creatine was mildly elevated while using creatine (61 $\mu\text{mol/l}$; reference range 6 to 50 $\mu\text{mol/l}$); after withdrawal the level normalised to 38 $\mu\text{mol/l}$.

DISCUSSION

In the presented case, the plasma creatinine level was elevated due to oral supplementation with creatine ethyl ester. Creatine is a supplement widely used by athletes, mostly amateur bodybuilders. It is not on the World Anti Doping Agency's list of banned substances and can be easily obtained via internet, in fitness centres and in health or sport shops. Creatine is not considered a pharmaceutical drug and therefore, its use is not always mentioned by a patient, nor is it asked for by the doctor.

Creatinine is a widely used measure to estimate renal function. It is a chemical waste molecule that is generated from creatine phosphate metabolism by skeletal muscle. Plasma creatinine concentration is equal to its production rate divided by the metabolic clearance rate. The plasma creatinine concentration is a well established marker of renal function because its production rate is fairly stable and it is exclusively eliminated by renal excretion.² The tubular secretion of creatinine is limited and there is little to no tubular reabsorption. Clinicians intuitively associate elevated creatinine levels with impaired renal function. In most cases, this is correct and further tests to explore the cause of renal dysfunction are justified. However, our case illustrates that, in rare cases, plasma creatinine levels may be elevated in individuals with normal renal function due to an elevated 'production' of creatinine.

Creatine (α -methyl guanidino-acetic acid), which was first identified in 1832, is a nitrogenic composite which is manufactured in the liver, and to lesser extent in the kidneys and pancreas, from three amino acids: methionine, arginine and glycine.³ Creatine is also obtained through the diet, mainly by consuming fish and red meat. Of the body creatine pool 95% is located in skeletal muscle, the remaining 5% is located in liver, brain, kidneys, and testes.⁴

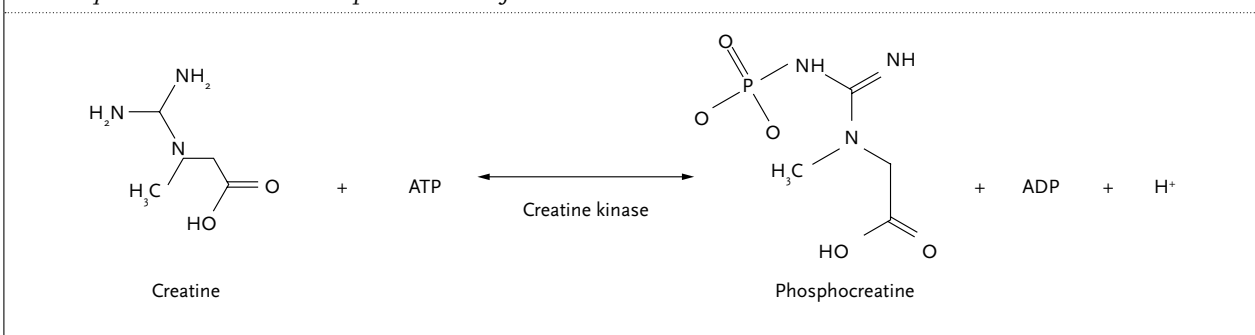
Creatine can be converted to phosphocreatine by binding inorganic phosphate through the reversible reaction of creatine kinase. Adenosine diphosphate (ADP) and

phosphocreatine provide adenosine triphosphate (ATP) and creatine (figure 1). Energy is provided to the body from the hydrolysis of ATP into ADP. Creatine supplementation is thought to increase skeletal muscle's ability to resynthesise ATP from ADP and in theory this could explain the presumed increase in muscle strength by supplementation of creatine.^{5,7} Studies aimed to determine the effect of creatine supplementation on muscular strength or performance show conflicting results.⁸⁻¹¹

It has been described before that circulating levels of creatinine may be increased in users of creatine supplements.¹²⁻¹⁴ There are two types of creatine supplements widely available: creatine monohydrate (CM) and creatine ethyl ester (CEE). CEE is converted to CM by modifying an acid moiety through ester bond attachment. This can be achieved by solvating CM in dry ethanol in an acidic atmosphere. CEE is claimed to have a better solubility in lipids leading to higher absorption rates.¹⁵ However, in contrast to CM, CEE can be converted to creatinine in the gastrointestinal tract. This is supported by the results of a study published by Spillane *et al.* who measured serum creatine and creatinine levels in healthy individuals at various time points after oral ingestion of CEE, CM or placebo. Serum creatine increased 1.5 fold six days after ingestion of CM, but only marginally after ingestion of CEE. Creatinine levels, on the other hand, approximately tripled after ingestion of CEE and only marginally increased after ingestion of CM.¹¹ The mean increase in serum creatinine levels in the group that used CEE in this study corresponded to the increase seen in our patient.

In conclusion, elevated serum creatinine does not always indicate impaired renal function. The use of CEE, but not CM, may lead to a harmless elevation of plasma creatinine levels and may provoke unnecessary concern. We advise to pay particular attention to the use of supplements in patients, and to explicitly ask for the use of creatine in professional or amateur athletes. The use of CEE should be stopped six days prior to blood sampling.

Figure 1. The reversible conversion of creatine into phosphocreatine by binding inorganic phosphate with creatine kinase as catalyst. The reverse reaction provides ATP from ADP



REFERENCES

- Stubbe JH, Chorus AMJ, Frank LE, de Hon O, Schemers P, van der Heijden PGM. Prestatiebevorderende middelen bij fitnessbeoefenaars. Dopingautoriteit 2009; juni.
- Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. Clin Chem. 1992;38:1933-53.
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev. 2000;80:1107-213.
- Walker J. Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. Adv Enzym. 1979;50:117-242.
- Bemben M, Lamont H. Creatine supplementation and exercise performance: Recent findings. Sports Med. 2005;35:107-25.
- Demant T, Rhodes E. Effects of creatine supplementation on exercise performance. Sports Med. 1999;28:49-60.
- Persky A, Brazeau G. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. Pharmacol Rev. 2001;53:161-76.
- Becque MD, Lochmann JD, Melrose DR. Effects of oral creatine supplementation on muscular strength and body composition. Med Sci Sports Exerc. 2000;32:654-8.
- Noonan D, Berg K, Latin W, Wagner JC, Reimers K. Effects of varying dosages of oral creatine relative to fat body mass on strength and body composition. J Strength Cond Res. 1998;12:104-8.
- Volek J, Ratamess N, Rubin M, Gomez A, French D, McGuigan N. The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance training overreaching. Eur J Appl Physiol. 2004;91: 628-37.
- Spillane M, Schoch R, Cookel M, Harvey T, Greenwood M, Kreider R, et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. J Int Soc Sports Nutr. 2009;6:6.
- Kamber M, Koster M, Kreis R, Walker G, Boesch C, Hoppeler H. Creatine supplementation-part 1: Performance, clinical chemistry, and muscular volume. Med Sci Sports Exerc. 1999;31:1763-9.
- Schedel JM, Tanaka H, Kiyonaga A, Shindo M, Schutz Y. Acute creatine ingestion in human: Consequences on serum creatine and creatinine concentrations. Life Sci. 1999;65:2463-70.
- Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Putukian M, Gomez AL, Kramer WJ. No effect of heavy resistance training and creatine supplementation on blood lipids. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2000;10:144-56.
- Vennerstrom JL, Miller DW. Creatine ester pronutrient compounds and formulations. International publication number WO 02/22 13 5A1, World Intellectual Property Organization, March 2002.

Raadpleeg voor volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

RASILEZ 150 mg en 300 mg filmomhulde tabletten Samenstelling: Filmomhulde tabletten met 150 mg en 300 mg aliskiren (als hemihydraat). **Indicatie:** Behandeling van essentiële hypertensie. **Dosering:** De aanbevolen dosis van Rasilez is 150 mg eenmaal daags. Bij patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende is gecontroleerd, kan de dosis worden verhoogd tot 300 mg eenmaal daags. Rasilez kan alleen of in combinatie met andere antihypertensiva worden gebruikt. Rasilez dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Bij maaltijden met een hoog vetgehalte is aangehouden dat ze de opname van Rasilez aanzienlijk verminderen. Rasilez dient niet samen met grapefruitsap ingenomen te worden. Het gebruik van Rasilez is niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel of voor één van de hulpstoffen; voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren; zwangerschap; gelijktijdig gebruik van Rasilez met ciclosporine en andere krachtige P-gp remmers (quinidine, verapamil). **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Patiënten die andere geneesmiddelen nemen die het RAS remmen, en/of patiënten met verminderde nierfunctie en/of diabetes mellitus hebben een verhoogd risico op hyperkaliëmie tijdens de behandeling met aliskiren. Aliskiren dient voorzichtig te worden gebruikt bij patiënten met ernstig congestief hartfalen (NYHA functionele klasse III-IV). Wanneer zich ernstige en aanhoudende diarree voordoet, moet de behandeling met Rasilez worden gestopt. Zoals bij andere geneesmiddelen die op het RAS werken, is angio-oedeem gemeld met aliskiren. Als angio-oedeem optreedt, moet onmiddellijk met Rasilez worden gestopt en de juiste behandeling en controle worden toegepast. Bij patiënten met een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie kan symptomatische hypotensie optreden tijdens behandeling met Rasilez. Daarom dient deze aandoening te worden geïdentificeerd voordat Rasilez wordt toegediend of de behandeling moet onder nauwlettend medisch toezicht worden gestart. Vanwege de werking op het RAS, moet aliskiren voorzichtig worden toegediend bij aandoeningen die een verhoogd risico geven op nierdysfunctie, zoals hypovolemie, hart-, lever- of nieraandoeningen. Na het op de markt komen is acuut nierfalen, reversibel na beëindiging van de behandeling, gemeld bij risico-patiënten. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet aliskiren onmiddellijk worden gestopt. Er zijn geen gecontroleerde klinische gegevens over het gebruik van Rasilez bij patiënten met een unilaterale of bilaterale nierarterienestose of een stenose van één enkele nier. Echter, vanwege de werking op het RAS, is er een verhoogd risico op nierinsufficiëntie, inclusief acuut nierfalen, bij de behandeling van patiënten met nierarterienestose met aliskiren. Als nierfalen voorkomt, moet de behandeling worden gestopt. Rasilez dient niet gebruikt te worden tijdens zwangerschap en het geven van borstvoeding. Men dient met een antihypertensivum rekening te houden met duizeligheid en vermoeidheid wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient. Rasilez heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. **Interacties:** Valsartan, metformine, amlodipine, cimelidine, atorvastatine, irbesartan, inductoren van het P-gp (St. Janskruid, rifampicine) en matige P-gp remmers (ketoconazol, itraconazol, claritromycine, telithromycine, amiodaron), kaliumbevattende zoutsubstituten of andere middelen die de kaliumspiegels in het serum kunnen verhogen (bijv. heparine), furosemide, NSAID's. Rasilez kan interacties vertonen met digoxine. De effecten van het gelijktijdige gebruik van Rasilez en warfarine zijn onbekend. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerking is diarree. Huiduitslag is een soms voorkomende bijwerking. Bij gecontroleerde klinische onderzoeken kwam angio-oedeem zelden voor tijdens de behandeling met Rasilez en met een vergelijkbare frequentie als bij de behandeling met placebo of hydrochlorothiazide. Na het op de markt komen werd angio-oedeem ook gerapporteerd (frequentie niet bekend). Verder werden renale dysfunctie en gevallen van acuut nierfalen gemeld bij risico-patiënten. **Onderzoeken:** Er werden kleine dalingen waargenomen van hemoglobine en hematocriet en stijgingen in serumkalium waren minimaal en traden af en toe op bij patiënten met essentiële hypertensie die alleen met Rasilez werden behandeld. In één onderzoek waarbij Rasilez bij diabetici in combinatie met een ACE-remmer werd gebruikt, waren de stijgingen in serumkalium frequenter. Net zoals met elk middel dat een werking heeft op het RAS is daarom een routinematige controle van elektrolyten en van de nierfunctie geïndiceerd bij patiënten met diabetes mellitus, nieraandoeningen of hartfalen. Zie voor volledige vermelding van de bijwerkingen de Samenvatting van de Productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** Zie Z-Index **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering Samenvatting van de Productkenmerken:** 3 december 2009. Raadpleeg voor de volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken. Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via www.novartis.nl.

Referenties: 1. Uresin Y, A Taylor, C Kilo, D et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *JRAAS* 2007. 2. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK 2006. 'Renin inhibition with Rasilez: Where are we now and where are we going?' *J Hypertens* 24(2):243-56. 3. Danser A, Novel H. Drugs Targeting Hypertension: Renin Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Aug;50(2):105-11. 4. SmPC tekst Rasilez, december 2009.



Postbus 241 • 6800 LZ Arnhem



Raadpleeg voor volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken.

RASILEZ HCT 150 mg/12.5 mg, 150 mg/25 mg, 300 mg/12.5 mg, 300 mg/25 mg filmomhulde tabletten. Samenstelling: Filmomhulde tabletten met 150 mg of 300 mg aliskiren (als hemihydraat) en 12,5 mg of 25 mg hydrochlorothiazide. **Indicatie:** Behandeling van essentiële hypertensie bij volwassen patiënten bij wie de bloeddruk niet voldoende onder controle kan worden gebracht met aliskiren of hydrochlorothiazide alleen en als substitutietherapie bij patiënten die voldoende onder controle zijn gebracht met het gelijktijdig gebruik van aliskiren en hydrochlorothiazide bij hetzelfde dosisniveau als dat van de combinatie. **Dosering:** De aanbevolen dosis is één tablet per dag. Rasilez HCT dient eenmaal per dag te worden ingenomen met een lichte maaltijd, bij voorkeur elke dag op hetzelfde tijdstip. Maaltijden met een hoog vetgehalte verminderen de opname van aliskiren aanzienlijk. Rasilez HCT dient niet samen met grapefruitsap ingenomen te worden. Bij patiënten die niet voldoende onder controle kunnen worden gebracht met monotherapie van aliskiren of hydrochlorothiazide: Individuele dosistherapie met elk van de twee componenten is aanbevolen alvorens over te schakelen op de vaste combinatie. Indien klinisch geïndiceerd, kan een directe overschakeling van monotherapie op de vaste combinatie overwogen worden. De startdosis Rasilez HCT moet overeenkomen met de dosis van de actieve stof waarmee als monotherapie de bloeddruk niet voldoende onder controle kon worden gebracht. Als de bloeddruk na een behandeling van 2-4 weken nog niet onder controle is, kan de dosis geïndiceerd worden op geleide van de klinische respons tot maximaal Rasilez HCT 300 mg/25 mg per dag. Dosering als substitutietherapie: Patiënten die afzonderlijke tabletten van aliskiren en hydrochlorothiazide krijgen kunnen oversgeschakeld worden op een Rasilez HCT-tablet met een vaste combinatie die dezelfde dosis van de componenten bevat. Het gebruik van Rasilez HCT is niet aanbevolen bij patiënten jonger dan 18 jaar. Zie voor volledige doseringsbeschrijving de Samenvatting van de Productkenmerken. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame bestanddelen, één van de hulpstoffen of andere van sulfonamide afgeleide stoffen; voorgeschiedenis van angio-oedeem met aliskiren; zwangerschap en borstvoeding; ernstig gestoorde nier- of leverfunctie; refractaire hypokaliëmie, hypercalciëmie; gelijktijdig gebruik met ciclosporine en andere krachtige P-gp remmers (quinidine, verapamil). **Waarschuwingen/voorzorgsmaatregelen:** Voorzichtigheid is geboden bij ernstig congestief hartfalen (NYHA functionele klasse III-IV), gestoorde leverfunctie of een progressieve leveraandoening, aorta- of mitralisklepstenose, obstructieve hypertrofische cardiomyopathie. Als angio-oedeem optreedt, moet Rasilez HCT onmiddellijk worden gestopt. Bij een aanzienlijke volume- en/of zoutdepletie kan symptomatische hypotensie optreden. Gebruik van thiaziden kan leiden tot hypomagnesiëmie. Patiënten dienen periodiek te worden gecontroleerd op serum-elektrolyten. Het risico van hypokaliëmie is groter bij levercirrose, een hoge diurese, onvoldoende orale inname van elektrolyten en gelijktijdig gebruik met corticosteroiden of adrenocorticotroop hormoon (ACTH). Nierinsufficiëntie en/of hartfalen en diabetes mellitus vormen risicofactoren voor de ontwikkeling van hyperkaliëmie. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen of kaliumbevattende zoutsubstituten. Bij duidelijke hypercalciëmie, die een aanwijzing kan zijn voor latente hyperparathyreoïdie, dienen thiaziden te worden gestaakt voordat de bijbehorende hypercalciëmie wordt gestopt. Voorzichtigheid is geboden bij unilaterale of bilaterale nierarterienestose of een stenose van één enkele nier en bij aandoeningen die predisponeren voor nierdysfunctie, zoals hypovolemie, hartaandoeningen, leveraandoeningen of nieraandoeningen. Bij een licht tot matig gestoorde nierfunctie is een regelmatig controle van de serum kalium-, creatinine- en urinezuurspiegel aanbevolen. Als tekenen van nierfalen voorkomen moet de behandeling onmiddellijk worden gestopt. Bij diabetici kunnen doseringsaanpassingen van insuline of orale hypoglykemische middelen nodig zijn. Latente diabetes mellitus kan optreden tijdens een behandeling met thiazide. Een stijging van de cholesterol- en triglyceridspiegels kan voorkomen. Bij bepaalde patiënten kan hyperurikemie optreden of kan een manifestatie van licht bespoedigd worden. Bij ernstige en aanhoudende diarree, moet de behandeling met Rasilez HCT worden gestopt. Een overmatige daling van de bloeddruk kan bij patiënten met ischemische cardiopathie of een ischemische cardiovasculaire aandoening tot een myocardiarcf of cerebrovasculair accident leiden. Overgevoeligheidsreacties voor hydrochlorothiazide kunnen optreden, vooral bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergie of bronchiaal astma. Verergering of activering van systemische lupus erythematosus is gemeld bij gebruik van thiaziden. Rasilez HCT bevat lactose en tarwezetmeel. Rasilez HCT dient niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding of door vrouwen die een zwangerschap plannen. Men dient rekening te houden met duizeligheid of sufheid wanneer men een voertuig bestuurt of een machine bedient. **Interacties:** Andere kaliumretische diuretica, laxantia, amfetorine, carbenoxolon, penicilline G natrium, corticosteroiden, ACTH, salicylzuurderivaten, kaliumsparende diuretica, kaliumsupplementen, kalium bevattende zoutsubstituten of geneesmiddelen zoals heparinenatrium die kaliumspiegels kunnen verhogen, digitaalglycosiden, anti-arrhythmica, andere antihypertensiva, Sint-Janskruid, rifampicine, ketoconazol, itraconazol, claritromycine, telithromycine, amiodaron, atorvastatine, furosemide, NSAID's. Zie de Samenvatting van de Productkenmerken voor potentiële interacties die veroorzakt kunnen worden door de thiazidecomponent van Rasilez HCT. **Bijwerkingen:** In klinisch onderzoek was de totale incidentie van bijwerkingen bij doses tot 300 mg/25 mg vergelijkbaar met die van placebo. De vaakst voorkomende bijwerking was diarree. Bij patiënten die een risico lopen op een verstoord elektrolytenbalans moet de kaliumspiegel in serum regelmatig worden gecontroleerd. Zie voor een volledige vermelding van de bijwerkingen, inclusief potentiële bijwerkingen die veroorzakt kunnen worden door de afzonderlijke componenten, de Samenvatting van de Productkenmerken. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking en prijs:** Zie Z-Index **Vergoeding:** Volledig vergoed. **Datering Samenvatting van de Productkenmerken:** 24 april 2009. Raadpleeg voor de volledige informatie de geregistreerde Samenvatting van de Productkenmerken. Te verkrijgen bij Novartis Pharma B.V., Postbus 241, 6800 LZ Arnhem, 026-3782111, of via www.novartis.nl

Referenties: 1. Uresin Y, A Taylor, C Kilo, D et al. Efficacy and safety of the direct renin inhibitor aliskiren and ramipril alone or in combination in patients with diabetes and hypertension. *JRAAS* 2007. 2. Azizi M, Webb R, Nussberger J, Hollenberg NK 2006. 'Renin inhibition with Rasilez: Where are we now and where are we going?' *J Hypertens* 24(2):243-56. 3. Danser A, Novel H. Drugs Targeting Hypertension: Renin Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007 Aug;50(2):105-11. 4. SmPC tekst Rasilez, december 2009.



Postbus 241 • 6800 LZ Arnhem

