

Фармакологические исследования

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/yphrs

Обзор

Вопросы безопасности и нежелательные фармакологические взаимодействия пищевых добавок при мышечной дистрофии Дюшенна: рекомендации для стандартов медицинской помощи и в случае возникающих вирусных вспышек

Бриджида Бокканегра^{a,1}, Ингрид Е.К. Верхаарт^{b,c,1}, Орнелла Каппеллариа, Элизабет Врум^{c,d}, Аннамария де Лука^{a,*}^a Отдел фармакологии, Департамент фармации и лекарств, Университет Бари Альдо Моро, Бари, Италия^b Отдел генетики человека, Медицинский центр Лейденского университета, Лейден, Нидерланды^c Родительский проект Дюшенна, Нидерланды^d Всемирная организация Дюшенна (UPRMD), Нидерланды

ИНФОРМАЦИЯ АННОТАЦИЯ

Ключевые слова:

Мышечная дистрофия Дюшенна
Пищевые добавки
Побочные реакции на лекарства
Безопасность
COVID-19
SARS-CoV-2

В настоящее время существует мало вариантов лечения мышечной дистрофии Дюшенна (МДД). Отсутствие белка дистрофина приводит к сложному каскаду патогенных событий в миофибриллах, включая хроническое воспаление и окислительный стресс, а также измененный метаболизм. Внимание к диетическим добавкам при МДД стремительно растет с целью противодействовать связанным с патологией изменениям в потреблении питательных веществ, последствиям катаболического дистресса или усилиению иммунологической реакции пациентов, как в настоящее время, на чрезвычайную ситуацию с пандемией COVID-19. По определению, добавки не обладают терапевтическим действием, хотя в повседневной жизни может возникнуть большая путаница из-за неправильного различения добавок и терапевтических препаратов. Для большинства добавок проведено мало исследований и доступно недостаточно данных относительно их эффектов при МДД, а также их профилактических противоинфекционных эффектов. Часто они не назначаются клиницистами, и пациенты/лица, осуществляющие уход, не обсуждают их использование со своей клинической бригадой. Кроме того, мало что известно о реальных масштабах применения добавок у пациентов с МДД. Ошибочно предполагается, что, поскольку соединения имеют естественное происхождение, то если добавка неэффективна, она также не принесет вреда. Однако добавки могут иметь серьезные побочные эффекты, а также негативно взаимодействовать с другими методами лечения, снижая их эффективность или приводя к токсичности. Поэтому ради пациентов важно пролить свет на этот неясный сценарий. В данном обзоре обсуждаются добавки, которые в основном используются пациентами с МДД, с акцентом на их потенциальную токсичность в связи с многими механизмами их действия, включая фармакодинамические или фармакокинетические взаимодействия и контаминации, а также из-за сообщений о побочных эффектах. В этом обзоре подчеркивается необходимость осторожности при неконтролируемом использовании пищевых добавок в уязвимых группах населения, таких как пациенты с МДД. Между врачами и группами пациентов должна быть внедрена культура их надлежащего использования.

1. Введение

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — тяжелое прогрессирующее мышечное заболевание, которым страдает примерно 1 из 5000 новорожденных мальчиков. Первые симптомы возникают примерно в возрасте двух-трех лет, после чего прогрессирующая потеря мышечной ткани приводит к их зависимости от инвалид-

ного кресла, обычно в раннем подростковом возрасте. В дальнейшем возникают респираторная и сердечная недостаточность, которые часто становятся причиной смерти в возрасте до тридцати лет [1]. Болезнь вызвана мутациями в гене DMD, расположенном на Xp21. Ген кодирует белок дистрофин, нарушение приводит к его отсутствию [2,3]. Менее тяжелой формой является мышечная дистрофия Беккера (МДБ), при которой экспрессируется короткий, но частично функциональный белок дистрофина [2,3]. Дистрофин

Сокращения: ADME — введение, распределение, метаболизм и выведение; ADR/ПРП — побочная реакция на препарат; ASO — антисмысловой олигонуклеотид; BCAA — аминокислота с разветвленной цепью; CoQ10 — Коэнзим Q10; СУР — цитохром Р450; МДД — мышечная дистрофия Дюшенна; ЕАА — незаменимая аминокислота; EGCG — эпигаллокатехин-3-гallат; ЕМА — Европейское агентство по лекарственным средствам; EMS — синдром эозинофилии-миалгии; FDA — Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов; GTE — экстракт зеленого чая; NAC — N-ацетилцистеин; NO — оксид азота; НПВП — нестероидное противовоспалительное средство; ФД — фармакодинамика; ФК — фармакокинетика; ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты; АФК — активные формы кислорода

*Корреспондент:

e. mail: annamaria.deluca@uniba.it (А. Де Лука).

¹ Оба автора в равной степени внесли свой вклад в рукопись.

придает стабильность мышечным волокнам, связывая актин цитоскелета с внеклеточным матриксом. В его отсутствие мышечные клетки легко повреждаются, что приводит к хроническому воспалению, непрерывным циклам дегенерации и регенерации и, в конечном итоге, замещению мышечной ткани жировой и фиброзной тканью [4]. Кортикоиды в настоящее время являются основным фармакологическим средством лечения МДД. Кроме того, лечение, среди прочего, дыхательной и сердечной недостаточности, относится к стандартным методам лечения МДД [5-7].

Недавно было зарегистрировано три метода лечения, направленных на достижение первичного эффекта. В Европе Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) одобрило аталурен, применимый к пациентам, имеющим преждевременные стоп-кодоны [8]. Исследования в этой области интенсивны, и в последние несколько лет EMA и FDA присвоили статус орфанных нескольким препаратам с различными механизмами действия, таким как, среди прочего, ингибиторы моноаминооксидазы (разагилин), блокаторы ионных каналов (римепорид), ингибиторы гистон-деацетилазы (гивиностат) и находятся на разных стадиях клинических исследований [9,10]. Списки определенных в качестве орфанных препаратов и идущих исследований для МДД и МДБ доступны в Интернете (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/reg_od_act.htm?sort=a; <https://clinicaltrials.gov/>).

Изучаются другие потенциальные первичные методы лечения, такие как генная терапия с использованием микродистрофинов и пропуск экзонов [11]. Эти методы лечения пока демонстрируют умеренные улучшения, и большинство из них применимы не для всех пациентов, альтернативным подходом могло бы стать устранение вторичных эффектов отсутствия дистрофина. Кроме того, он может служить дополнительным лечением для усиления действия основных лекарственных средств [11]. С целью облегчения исследовательского процесса EMA и FDA выпустили руководство по разработке лекарственных средств для лечения мышечной дистрофии Дюшенна или Беккера [12] (<https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-medicinalproducts-treatment-duchenne-becker-muscular-dystrophy;https://www.fda.gov/media/92233/download>).

Нарушения обмена веществ — одно из вторичных последствий отсутствия дистрофина [13]. Изменения в передаче сигналов инсулина и митохондриальной функции наблюдались на животных моделях и у пациентов [14-18]. У пациентов с МДД наблюдаются изменения в составе тела и расходе энергии [19-21]. До 50% мальчиков в раннем возрасте, ранее не получавших глюкокортикоиды, имеют избыточный вес [22, 23, 24]. Эффекты усугубляются при приеме кортикоидов, которые в настоящее время являются основным методом лечения МДД. Это может привести к увеличению веса, появлению кушингоидных черт, гипергликемии и ограничению роста [25]. Однако более возрастные пациенты подвержены риску недостаточного веса и недоедания, в том числе из-за возрастающих трудностей с приемом пищи [22, 26, 27]. Таким образом, важность управления питанием становится все более и более признанной [28, 29]. Однако отсутствуют знания о том, каковы наилучшие рекомендации для пациентов с МДД разного возраста. Текущие рекомендации дают только общие рекомендации в области питания [5].

Одним из аспектов питания является употребление биологически активных добавок. В настоящее время рекомендуется использование витамина D только в том случае, если уровень 25-гидроксивитамина D в сыворотке ниже 30 нг/мл, и кальция, если его потребление низкое [5]. Следует соблюдать рекомендуемые нормы питания для населения в целом [30]. Известно, что многие пациенты принимают другие пищевые безрецептурные добавки, но информации о распространенности и количестве используемых добавок нет. На это также влияют географические и культурные различия, что увеличивает неопределенность в этой области для сообщества МДД. Точно так же чрезвычайные ситуации, связанные с COVID-19 из-за пандемии вируса SARS-CoV-2, могут укрепить идею о том, что соблюдение диеты с витаминами

и другими добавками может усилить иммунный ответ, тем самым защищая слабых пациентов, таких как МДД, а также пациентов с МДБ. Это может привести к дальнейшей фрагментации ситуаций во всем мире, которые, в свою очередь, плохо контролируются специалистами в области здравоохранения.

Целью данного обзора является рассмотрение длинного списка пищевых добавок, обычно используемых пациентами с МДД и легко доступных без рецепта врача. Помимо краткого упоминания предполагаемого механизма их заявленного полезного действия, настоящая работа в основном сосредоточена на том, чтобы подчеркнуть, что их использование должно быть тщательно сбалансировано с ограниченной информацией о правильном дозировании и различных патологических фазах для наблюдения за эффективностью и высоким риском токсичности, связанной с бесконтрольным употреблением. Кроме того, необходимо лучше различать «пищевые добавки» и «натуральные активные ингредиенты», поскольку обоснование их использования заметно отличается вместе с дозами, соотношением польза/безопасность и экспериментальными условиями для валидации.

2. Комплексные терапевтические схемы и риск побочных реакций на лекарства (ADR)

Сложные и хронические патологии в педиатрической популяции, такие как МДД, подвержены высокому риску возникновения побочных реакций на лекарства (ADR) из-за сочетания факторов. К ним относятся ограниченная доступная информация о безопасности лекарств для детей, измененные фармакокинетические (PK) и фармакодинамические (PD) процессы, связанные как с развитием организма, так и с прогрессированием патологии, и возможными взаимодействиями между лекарственными средствами. Фактически, в соответствии с fazой патологии, пациенты с МДД получают несколько видов лечения: стандарты лечения предписывают раннее начало лечения стероидами с добавлением различных других вышеобозначенных лекарств, например для предотвращения и контроля сердечно-сосудистой патологии (например ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы) или других патологических процессов, а также новые препараты, когда пациенты принимают участие в клинических испытаниях [5-7, 31]. При полiterапии следует также принимать во внимание добавки, такие как вышеупомянутый витамин D, для замедления остеопороза, вызванного стероидами.

Тщательный постмаркетинговый мониторинг побочных эффектов имеет решающее значение для оценки соотношения риска/польза от лекарств и сложных терапевтических протоколов в реальных условиях [32].

2.1. Механизмы взаимодействия лекарство-лекарство (DD) и лекарство-добавки (DS)

Взаимодействия между лекарствами (DD) и лекарствами с добавками (DS) могут происходить как на уровне PD, так и на уровне PK. Биологические эффекты любого вида биоактивных соединений природного, химического или биосинтетического происхождения обусловлены высокоаффинным взаимодействием с молекулярными мишениями, при этом интенсивность эффекта соотношение риска/польза также связаны с дозированием. Два соединения, действующие на одну ту же мишень или на ее клеточный путь, могут приводить к синергидному или антагонистическому взаимодействию PD с результатом усиления эффектов, выявления потенциальных нежелательных реакций или снижения терапевтической эффективности. Важно отметить, что неспособность достичь терапевтического эффекта из-за неадекватного воздействия на цель сама по себе является нежелательной реакцией [33, 34].

Клинически значимые взаимодействия DD и DS могут также происходить во время каждой из четырех отдельных фаз (ADME) PK (Рис. 1). Следовательно, это может сильно повлиять



Рис. 1. Фазы ADME и первичные механизмы взаимодействия лекарств с добавками.

на reciprocalный уровень лекарственного средства или его метаболита в организме, в том числе на главную мишень или вне ее, и, следовательно, на терапевтическое действие и токсичность. Ключевыми из них являются взаимодействия на уровне ферментов метаболических реакций фазы I и фазы II. Многие соединения могут действовать как индукторы или ингибиторы ферментов, что может привести либо к уменьшению, либо к увеличению воздействия другого терапевтического средства, соответственно. Точно так же синергидное или антагонистическое взаимодействие может происходить на любом другом уровне, от абсорбции лекарства до распределения (т. е. конкуренция за связывание с белками плазмы) и выведение, также с помощью специфическое взаимодействие с транспортерами и другими мишениями. В соответствии с этими соображениями новые подходы к прогнозированию взаимодействий ADME, т. е. исследования *in silico*, продолжаются [35,36].

3. Общие аспекты законодательного контроля безопасности пищевых добавок

Пищевые добавки включают один или несколько ингредиентов, предназначенных для обогащения рациона, включая витамины, минералы, травы, аминокислоты, сывороточный белок, незаменимые жирные кислоты и другие компоненты, разработанные для перорального применения, в виде пилюль, таблеток, сиропов, и т. п.

США и странах ЕС диетические добавки регулируются как пищевые продукты, перед их коммерциализацией не требуется доказательств безопасности или официального утверждения; однако из-за интенсивного и глобального интереса к этой продукции регулирующие органы уделяют все больше внимания вопросам безо-

пасности [37,38]. Например, для нового диетического ингредиента производитель должен предоставить информацию о разумных доказательствах безопасного использования продукта человеком.

Юридически нельзя утверждать, что диетические добавки оказывают какое-либо действие на диагностику, профилактику и лечение патологии. Скорее, диетическая добавка предназначена для исправления дефицита питательных веществ, который увеличивает риск состояния, связанного со здоровьем. Параллельно, данные о содержании питательных веществ и о структуре/функциях связаны с количеством питательного вещества и тем, как это влияет на физиологические функции. Согласно описанию Управления диетических добавок NIH (<https://ods.od.nih.gov/>), хотя заявления о структуре/функциях не требуют одобрения FDA, на этикетке должно быть четко указано, что продукт не был одобрен FDA и не предполагает каких-либо действий, связанных с лекарством [37-39].

Регулирующие органы, такие как FDA и Европейская комиссия (через Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов; EFSA, <https://www.efsa.europa.eu/ru/themes//topics/topic/food-supplements>) принимают активное участие в постмаркетинговом надзоре за безопасностью и в предоставлении конкретных руководящих указаний по оценке источников, а также в установлении пределов для ингредиентов и примесей. Потребители, медицинские работники и представители отрасли могут сообщать о нежелательных реакциях на пищевые добавки, а регулирующие органы могут принимать меры для защиты населения от небезопасных продуктов, включая отказ от них из-за доказанных или предполагаемых вредных эффектов и токсичности. Причины отзыва включают загрязнение микробиологическими агентами, пестицидами и тяжелыми металлами, а также аномальное присутствие диетических ингредиентов по сравнению с тем, что заявлено на этикетке,

включая отсутствие, уменьшение или избыток, или присутствие других активных веществ [40]. Фактически, многие добавки содержат ингредиенты, обладающие сильным биологическим действием, и такие продукты могут быть небезопасными для всех людей, особенно если основная патология или острая вирусная или бактериальная инфекция требует одновременного приема других лекарств, что увеличивает риск потенциальных вредных взаимодействий. (см. Директиву 2002/46/ЕС [41]).

Следует подчеркнуть, что пищевые продукты и пищевые добавки также свободно доступны в сети, что увеличивает риск того, что потребители могут столкнуться продуктами ограниченного качества с точки зрения содержания действующих веществ и примесей.

4. Причина внимания к добавкам и нутрицевтикам при МДД

Имеется большой интерес к диетическим добавкам при МДД [42]. Одна из основных причин заключается в возможности адьювантного контроля вторичных патогенных явлений, возможно, связанных с измененным метаболизмом, диетой или диетическими требованиями, и основанных на заявлении механизме их действия. Кроме того, добавки и нутрицевтики могут потенциально контролировать воспаление и окислительный стресс, давать ключ к преодолению нарушения синтеза/протеолиза белка, связанного с острым некрозом, или действовать как энергетик или усилитель метаболизма на уровне скелетных мышц [42]. Действие некоторых добавок при МДД подтверждено хорошо спланированными доклиническими исследованиями, в то время как для многих других действие неуловимо, и необходимы дополнительные доказательства [28]. Исходя из того, что указано в параграфе 3, любая ссылка на «терапевтическое» действие пищевых добавок без четкой связи с диетическим дефицитом или метаболическими потребностями будет вводить в заблуждение. Некоторые пищевые добавки могут быть важны в случае явного дефицита питательных веществ, который может возникнуть на определенных этапах патологии. В этом отношении, если диетический дефицит корректируется с помощью добавки, можно ожидать адьювантного терапевтического действия. Ожидается, что в любом случае это будет наиболее разумным применением любой пищевой добавки, хотя это не всегда легко проверить в доклинических исследованиях на животных моделях [37]. Темная сторона пищевых добавок связана с ошибочным предположением о том, что эти соединения, из-за естественного происхождения и обычно присутствующие в рационе, безопасны и имеют решающее значение для поддержания благополучия и потенциально помогают предотвратить другие патологические состояния, например, связанные с инфекциями. в случае пандемии COVID-19. Этот целостный взгляд полностью вводит в заблуждение, поскольку в основе действия этих экзогенных соединений, особенно в высоких дозах, постоянно используемых в качестве добавок, лежат те же механизмы, которые лежат в основе вопросов эффективности и безопасности обычных лекарств. Как и ожидалось, добавки могут содержать натуральные активные компоненты, которые обладают лекарственными эффектами, такими как стероиды, присутствующие в китайских добавках, с заявленными положительными эффектами у мальчиков с МДД [43] или статины присутствующие в красном дрожжевом рисе [44]. В этом случае активное начало природного происхождения может оказывать лечебное действие, т.е. влиять на события, связанные патологией, и действуют как модификатор заболевания. Однако следует учитывать, что действующее начало, как таковое, должно рассматриваться в качестве лекарственного средства, без конкретной ссылки на диетические требования и следовать тем же правилам и экспериментальной проверке, которые необходимы для фармацевтических соединений [34]. Для большинства природных соединений границы концентраций очень узкие, а дозы и основная причина создают большие различия. Потребители и пациенты должны быть должным образом проинформированы.

Помимо ошибочности, предположение о естественной безопасности опасно, потому что лица, осуществляющие уход, могут самостоятельно и без рецепта или предложения врача принять решение о введении добавки в рацион мальчика с МДД с мыслью, что это безопасно и может помочь. Чтобы повысить уровень сложности проблемы — законодательство в разных странах мира отличается, при этом некоторые препараты где-то считаются «пищевыми добавками», а где-то «фармацевтическими продуктами». В глобальном мире, в мире редких болезней, это может привести к путанице и неправильному использованию [37]. К сожалению, такое отношение подвергает пациентов высокому риску побочных эффектов, может отсрочить действие или противодействовать эффекту других терапевтических средств, а также увеличивает экономическое бремя для семей из-за высокой стоимости соединений этого класса и плохого контроля за прогрессированием патологии.

5. Эффекты наиболее часто используемых пищевых добавок при МДД: побочные эффекты, механизмы токсичности и взаимодействия

Пациенты с МДД используют большое количество пищевых добавок. Настоящий обзор не направлен на конкретное обоснование их использования; однако в Рис. 2 указано их основное место действия, а концепции о механизме действия и обзор доклинических и клинических исследований, проведенных при МДД, приведены в Таблица 1. В качестве общих соображений использовались различные доклинические и клинические экспериментальные подходы, и за эти годы было получено много противоречивых результатов. При анализе данных об эффективности этих соединений или при планировании доклинических и клинических исследований необходимо учитывать такие переменные, как возраст, стадия заболевания, дозировка, путь введения, время воздействия и показания. Важно отметить, что научное сообщество все больше осознает необходимость надлежащего проведения доклинических исследований в этой области, а также снижения риска возможной клинической оценки потребности в добавках у пациентов с МДД [45], аналогично стандартизации в доклинических исследованиях лекарственных средств [46]. При тестировании пищевых добавок также следует учитывать различные потребности в питании между видами и точно уравновешивать их с более ограниченной информацией о дозах/уровнях, необходимых для коррекции изменения, чтобы достичь нужного количества в тканях-мишенях и оказать сходное биологическое воздействие, что еще больше усложняет общее рисунок. Основываясь на вышеизложенном, в настоящее время мы сосредоточимся на основных механизмах, которые могут объяснить возможные проблемы безопасности или вредных взаимодействий для наиболее часто используемых пищевых добавок при МДД (Таблица 1), а также на описании конкретных случаев токсичности, о которых сообщается с помощью мониторинга фармаконадзора у населения (Таблица 2).

5.1. Аминокислоты с разветвленной цепью

Анаболический эффект аминокислот с разветвленной цепью (BCAA; лейцин, изолейцин и валин) на мышцы животных и человека был хорошо описан в нескольких исследованиях [47,48] и в первую очередь связан со способностью BCAA влиять на пути, участвующие в синтезе белка (mTOR, S6K1). BCAA считаются незаменимыми аминокислотами (EAA) для человека, и, как и другие шесть EAA, их необходимо обязательно вводить с пищей. Однако недавно возникли сомнения относительно реальной способности BCAA стимулировать мышечный анаболизм, возникающий, когда скорость синтеза мышечного белка превышает распад мышечного белка и зависит от наличия адекватного количества внутриклеточных EAA. Прием только BCAA не может предотвратить в постабсорбционном состоянии расщепление белка, необходимое для производства оставшиеся шесть EAA, что делает невозможным создание анаболического состояния [49].

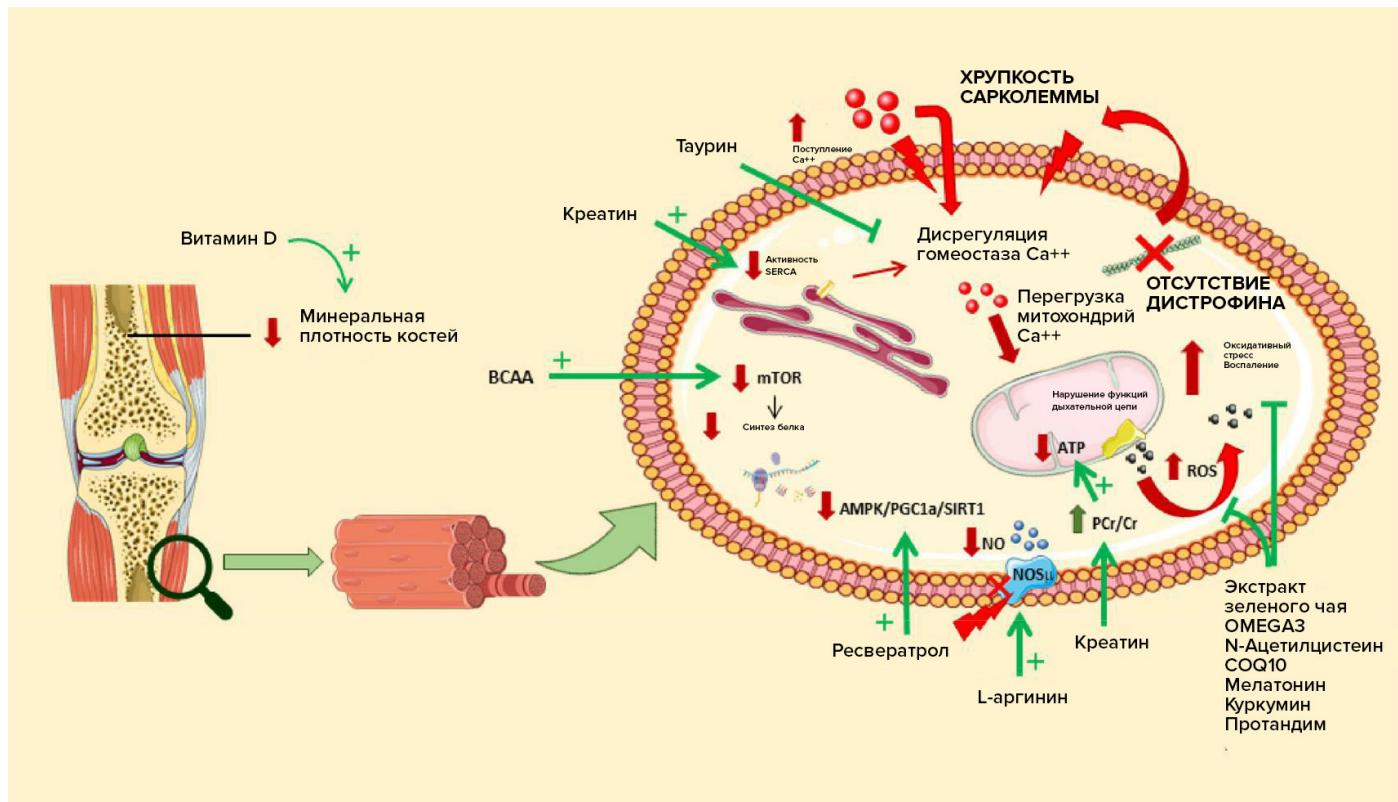


Рис. 2. Цели пищевых добавок. Отсутствие дистрофина влияет главным образом, но не исключительно, на скелетные мышцы. Нарушенные многие сигнальные пути в миофибриллах (красный цвет). Нутрицевтики и диетические добавки могут воздействовать на разные части патологии (отмечены зеленым цветом). Эта цифра была изменена с помощью Servier Medical Art, находящейся под лицензией Creative Commons Attribution 3.0 Generic; <http://smart.servier.com/>. (Для интерпретации ссылок на цвет в легенде этого рисунка читателю отсылается ссылка на веб-версию этой статьи).

Кроме того, противоречивые результаты были описаны в клинических исследованиях [50,51], что подчеркивает необходимость проведения надлежащей доклинической оценки на моделях животных, чтобы получать более последовательные и надежные результаты, которые могут быть полезны для трансляционных исследований эффектов ВСАА.

5.1.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Наиболее частыми побочными эффектами, выявленными в ходе вышеупомянутых исследований, были желудочно-кишечные: снижение аппетита, анорексия, тошнота и общий дискомфорт в желудке [51].

Потенциальный анаболический эффект ВСАА — дорогостоящий процесс, требующий надлежащей доступности энергетических субстратов: фактически, введение лейцина способствует захвату глюкозы в скелетных мышцах и усиливает реакцию на инсулин [52]. Следовательно, необходимо учитывать, что ВСАА имеют сложное взаимодействие с метаболизмом глюкозы. Добавки могут снизить уровень глюкозы в крови (см. Табл. 2), и это может иметь аддитивные эффекты у пациентов с МДД, принимающих противодиабетические препараты [53]. С другой стороны, повышенный уровень ВСАА может быть признаком инсулинорезистентности [54]. Кроме того, этот аспект может быть вредным для пациентов с МДД, принимающих стероиды, у которых уже наблюдается инсулинорезистентность (в. Рис. 3). Еще одна гипотеза, которую следует учитывать — это экспрессия транспортеров ВСАА в скелетных мышцах пациентов с дистрофией. Фактически, уменьшение мышечной массы может изменить распределение ВСАА по другим тканям с изменением потока аминокислот. Пока что нет данных об уровнях ВСАА у пациентов с МДД.

В работе Карунчио и др. в 2010 [55] авторы предположили, что чрезмерное использование ВСАА (с диетой, обогащенной ВСАА, 2,5% валина, изолейцина и лейцина в соотношении 1: 1: 1)

у спортсменов вызывает значительное увеличение риска бокового амиотрофического склероза (БАС) из-за повышенная возбудимости корковых нейронов и возникновения токсичной возбудимости (см. комментарий Manuel & Heckman, 2011 [56]). Также предполагался риск изменения гомеостаза кальция из-за ВСАА, что было бы опасно для пациентов с МДД.

ВСАА также важны для детоксикации аммиака в скелетных мышцах, способствуя синтезу глутамата, который действует как субстрат для производства глутамина. С другой стороны, избыток добавок ВСАА и, как следствие, синтеза глутамина может увеличить расщепление глутамина и производство аммиака в кишечнике и почках. Это состояние может привести к развитию печеночной энцефалопатии. По этим причинам следует обращать внимание на дозу вводимых ВСАА [57].

5.1.2 Примеси

Исследование 2004 г. [58] выявило присутствие дегидроэпиандростерона (DHEA) 4-андростендиона, не указанных на этикетке добавок ВСАА. Злоупотребление анаболическими стероидами может вызвать соответствующие побочные эффекты изменить нормальную выработку гормонов в организме [59], особенно у пациентов с МДД, уже получающих стероидную терапию (в. Рис. 3).

5.2 L-аргинин и L-ципруллин

Другой предложенный подход к противодействию истощению мышц при МДД — это усиление экспрессии утрофина, белка, имеющего 80% гомологии с дистрофином. Утрофин выполняет аналогичную функцию в поддержании целостности дистрофин-гликопротеинового комплекса (DGC) и структуры миофибрилл. Широко распространенной стратегией улучшения экспрессии утрофина было усиление активности мышечной изоформы синтазы оксида азота (NOS-μ) и синтеза NO посредством введения доноров NO, таких как L-аргинин (или его предшественник, L-ципруллин [60,61]). NO также имеет решающее значение для поддержки функции митохондрий и биогенеза [62,63]. Интересно,

Таблица 1.

Механизмы действия и результаты приема пищевых добавок, наиболее часто используемых при МДД, для оценки их эффективности в доклинических и / или клинических исследованиях.

Сложный	Заявленный механизм действия	Доклинические исследования в мышах <i>mdx</i> : оцененные конечные точки	Доказательства клинических испытаний у пациентов с МДД
Аминокислоты с разветвленной цепью	Увеличивают синтез белка	Модуляция сосудистой функции	↓Расщепление белков [50]
L-аргинин	Повышение экспрессии утрофина	Фенотип миофибрилл Моторная функция [206] Выражение утрофина [62,63] Некроз [63] Дыхательная функция [63]	Никаких улучшений [51] В сочетании с метформином (активатором AMPK) [60]: ↑Активность митохондриальной электрон-транспортной цепи ↓ Окислительный стресс ↑Клинические баллы ↑Секреция инсулина [83] ↓Расщепление белков [82]
Глутамин	Антиоксидантная активность	Окислительный стресс Расщепление белков [207]	Не влияет на мышечную функцию или силу [80,81 год]
Креатин	Повышение метаболизма	Некроз [86,87] Энергетический обмен [86,88] Мишечная сила [87,88,89]	↑(Соотношение PCr) / неорганический фосфат (Pi) [90]
Таурин	Антиоксидантная и противовоспалительная активность; восстановление Ca ²⁺ гомеостаз	Повреждение мышц [103] Окислительный стресс [103] Функция мышц [89] Проводимость мембран [89] Сердечная функция [104] Мышечная сила (в сочетании с преднизолоном) [105]	Клиническое испытание завершено, но данные недоступны
Экстракт зеленого чая	Антиоксидантная и противовоспалительная активность	Повреждение мыши и уровни СК в плазме [110,111] Некроз [111,112,113] Регенерация [110] Окислительный стресс [111,112,113] [208], Мишечная сила [111,113]	
Протандим	Антиоксидантная и противовоспалительная активность	Маркеры окислительного стресса [114]	↓ Резистентность к инсулину
Омега-3 жирные кислоты	Противовоспалительная активность	Некроз [133] Воспаление [133,134]	Тенденция к уменьшению потери мышечной массы [135]
Витамин Д	Восстановление недостаточного уровня 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови у мальчиков с МДД	Мышечная сила	В сочетании с диетой, богатой кальцием [210]: ↑ Минеральная плотность костей ↑ Минеральное содержание костей
Ресвератрол	Противовоспалительная активность	Повреждение мышц [209] Повреждение мышц (уровни СК / LDH в плазме) [103] Окислительный стресс [103,150,151] Воспаление [211] Аутофагия / митофагия [150,212] Мишечная сила [103] Выражение утрофина [211] Мышечная сила [152,153] Повреждение мышц [152,153] Маркеры воспаления [152,153] Активность NF-kappaB [152,153]	
Куркумин	Противовоспалительная активность	Повреждение мышц (уровни СК в плазме) [168,169]	
N-ацетил цистеин	Антиоксидантная активность	Некроз [168,169] Воспаление [169,170] Окислительный стресс [169,170] экспрессия бета-диганглиона и атрофина [172]	
Коэнзим Q10	Антиоксидантная активность		↑ Мишечная сила [179] Не влияет на эхокардиографические параметры [182]
Мелатонин	Антиоксидантная активность	Повреждение мышц (уровни СК в плазме) Окислительный стресс Мышечная сила [186]	↓ Окислительный стресс [187] ↓ Противовоспалительные цитокины плазмы [187] ↓ Типероксидантный статус эритроцитов [213]

Таблица 2.
Отчеты о нежелательных явлениях. Отобранные нежелательные лекарственные реакции,
сообщенные для различных соединений.

Продукт	Пациент	Страна	Год	Неблагоприятные реакции
Возможные взаимодействия с другими лекарствами / лабораторными тестами				
Смесь ВСАА	Несколько отчетов Женщина; 70 лет	Соединенное Королевство Канада	2015–2018 гг. 2012 г.	Ротога; одышка; покраснение в области носа; чувство непривычности ротога Астения; ходьбы по ночам; чувство непривычности ротога
Женщина; 23 года	Канада		2015 г.	Боль в животе; хейлит; покраснение; дезориентация; одышка; чувство непривычности; нарушение посева мочи;
Мужчина Мужчина; 29 лет	Канада Канада		2016 г. 2015 г.	Боль в животе; беспокойство; повышенное артериальное давление; труда при обезвоживании почек; дезориентация; гипоксемия; мышечные спазмы; боль в конечностях; увеличение частоты дыхания; судороги; изменение языка, тоxичность для различных антибиотиков; жалоба на кожу
Лейцин	Женщина; 30 лет	Соединенные Штаты Америки	2013	отек лица; стеснение в горле
Смесь аргинина и других аминокислот и кофеин	Женщина; 31 год	Канада	2017 г.	Увеличение частоты сердцебиения; колебание артериального давления
Л-аргинин	Мужчина; 64 года	Канада	2010 г.	Увеличение витамина В6; боль в конечностях; периферическая нейропатия; гипертензия
Мужчина; 12 лет	Канада		2009 г.	Астенические обжигающие ощущения; дискомфорт в трудах; ментальное состояние; недомогание; головокружение; опущение изменения температуры тела; тахикардия; расстройство движения; скованность; сердцебиение
Мужчина; 69 лет	Соединенные Штаты Америки			Дизаффект; инфаркт миокарда; головная боль
Женщина; 86 лет	Соединенные Штаты Америки			Хроматурия; боль в боку; гематурия; сердцебиение; Увеличение частоты сердечных сокращений
Несколько отчетов	Канада		2015 г.	Увеличение процентного содержания липофидов и монофатов; снижение процентного содержания фосфолипидов;
Несколько отчетов Женщина; 48 лет	Соединенные Штаты Америки		2014 г.	Гипотония; гипотония; гипертония; первичный пульс; снижение тонуса гематокрита; усталость; головокружение; дискомфорт; увеличение уровня холестерина в крови; снижение калия и хлоридов; снижение альбумина крови; агротонус кишечника
Женщина; 40 лет	Соединенные Штаты Америки		2016 г.	блокада почек; аланинаминотрансфераза усиливает супракапсулярные артриты;
Не указано	Соединенное Королевство Европы		2012 г.	Дисфункция почек; почечная недостаточность; почечная недостаточность; почечная недостаточность; почечная недостаточность
Л-глутамин	Женщина; 27 лет	Канада	2019 г.	Сердечные и желудочно-кишечные расстройства; гипотензия
Женщина; 65 лет	Соединенные Штаты Америки		2002 г.	Расстройство слуха; головная боль; типоксикас; зуд; ректальное кровотечение; рвота
Не указано	Соединенные Штаты Америки			Психомоторная гиперактивность; паническая атака; первая помощь; увеличение пульса; нарушение вынужденной дыхательной функции;
Креатин	Женщина; 27 лет	Канада	2014 г.	слугание состояния; нарушение местного кровообращения
Женщина; 65 лет	Соединенные Штаты Америки		2015 г.	Рвота; головная боль; типоксикас; зуд; повышение температуры тела; повышение тонуса в крови; боль в животе
Не указано	Соединенные Штаты Америки			Обзор: тоннота; головокружение; снижение артериального давления
Мужчина; 16 лет	Канада		2017 г.	Рвота; зрачки нечеткие; парестезии; периферический синдром; типотония; бессонница; гипостезия; дилатации:
Мужчина; 34 года	Канада		2008 г.	головокружение; депрессия; спутанное состояние; нарушение равновесия; амнезия; креатин в крови
Мужчина; 28 лет	Соединенные Штаты Америки		2006 г.	появление групп боль; почечная недостаточность; тромбоз
Мужчина; 25 лет	Соединенные Штаты Америки		2014 г.	Гипертония; головная боль
Таурин	Мужчина; 14 лет	Канада	2007 г.	Мышечные спазмы; периферический синдром в крови; повышение креатина в крови
Мужчина; 41 год	Соединенные Штаты Америки		2016 г.	Острая почечная недостаточность; гипотония; травма; снижение чувства кожи; нарушение рефлексов; отек языка; геморрой; почечная боль; потеря к мочепусканию; боль в спине
Не указано	Соединенные Штаты Америки		2017 г.	Артриты; сухость во рту; сильные изменения цвета кожи; нарушение рефлексов; отек языка; геморрой; почечная боль; потеря к мочепусканию; боль в животе

(продолжение на следующей странице)

Таблица 2.
(продолжение)

Продукт	Пациент	Страна	Год	Возможные взаимодействия с другими лекарствами / побочными
Зеленый чай	Женщина 63 года	Канада	2008 г.	Куркума; аспирин
	Мужчина 63 года Женщина 17 лет	Канада Канада	2015 г. 2016 г.	— Географический инсульт Вдруге: жалобы: астенезия; краинии в крови повышены; труда бол; печеночная недостаточность, острый гепатит; гепатоциты; недомогание; тошнота; боль; птеридиновый вылого; почечная недостаточность; некроз кальциев почек; гиперкалиемия увеличилась; уменьшение изурии; рвота; увеличение веса
	Женщина 23 года	Канада	2014 г.	— Нормальный тест функции печени: острой гепатит; почечной фермент повышен; боли в брюхе в крови повышены; цилическая фосфатаза крови повышена; аспартатаминотрансфераза умеренно
	Женщина 66 лет	Соединенные Штаты Америки	2014 г.	— Гепатит; усталость; опушка; понос; хронатурия
	Мужчина 70 лет Женщина 46 лет	Соединенные Штаты Канада	2014 г. 2005 г.	— Нормальный пульс Аритмия; головокружение; вялость; сердце биение; зуд; папулезная сыпь; крапивница
	Женщина 65 лет	Канада	2010 г.	— Макулярная сыпь; зудящая сыпь
	Женщина 57 лет	Канада	2010 г.	— Эрье сыпь; кожное заболевание
	Мужчина 38 лет Женщина 58 лет	Канада Канада	2012 г. 2012 г.	— Аномальная рутиль в крови Боль в животе; артрит; астения; дискомфорт в груди; камень; падение; промывание; расстройство желчного пузыря; недоработка периферическая нервопатия; головная боль; отек суставов; лифаденоуз; эпичнала спазм; головка; боль в нее; сосудистые заслонки;
	Женщина 88 лет	Канада	2018 г.	— Прикованность к кровати; приступы недоработки; боль в конечности; периферический стек; первом черепе; ство; инсулин; зреине; затуманено
	Мужчина 58 лет	Соединенные Штаты Америки	2014 г.	— Пробой; задорожность; дыхательных путей; менструальный тест функции печени; усталость;
	Не указано	Соединенные Штаты Америки	2014 г.	— Оданка; дзаре; боль в верхних отделах живота
	Женщина 57 лет	Соединенные Штаты Америки	2015 г.	— Зудящая сыпь; сыпь; эритекозадана
	Женщина 64 года	Соединенные Штаты Америки	2015 г.	— Лихорадка; никотиновая интоксикация; липопорогина высокой плотности; повышенная
	Несколько отчетов	Соединенные Королевство Европы	2003–2018 гг.	— Тромбопонин; тошнота; понос; артриты; боль в конечности; сыпь; аномальные факты свертывания крови; тромбодигенез; жаждочно-изменение расстройства, склеротно-мышечная
	Несколько отчетов	Соединенные Штаты Америки	2019 г.	— жесткость; мышца; повышенный уровень мышц-я в крови; аномальное содержание ртути в крови и мозге
	Женщина 57 лет	Соединенные Штаты Америки	2014 г.	— Сердце биение; типотония; пульс; увеличился; головная боль
	Женщина 53 года	Соединенные Штаты Америки	2014 г.	— Недропитаз
	2 месяца	Соединенные Штаты Америки	2015 г.	— Витамины D увеличены; способность размножаться; кальций в крови повышен
	Женщина 78 лет	Канада	2010 г.	— Анионогротический отек; колпаки на нубе; отек туб; кандиноз попости гут; отек глотки; генерализованная сыпь
	Женщина 4 года	Канада	2016 г.	— Транзиторная пищевая атака
	Несколько отчетов	Соединенные Королевство Новая Зеландия	2017 г.	— Краинии в моче; повышенная нефропатия; положительный результат мочи на эритроциты
	Мужчина 79 лет	Новая Зеландия	2004 г.	— Тошнота; рвота; понос; боль в животе; вверху; гиперкальциемия; обезвоживание; миалгия; кожный зуд
	Женщина 64 года	Новая Зеландия	2014 г.	— Периферический отек
	Несколько отчетов	Европа	2019 г.	— Жаждочно-изменение расстройства; остесомалия
	Не указано	Соединенные Штаты Америки	2016 г.	— Транзиторная пищевая атака; повышенное артериальное давление
	Не указано	Америка	2016 г.	— мерицетальная аритмия
Ревматрол				(продолжение на следующей странице)

Таблица 2.
(продолжение)

Проект	Пациент	Страна	Год	Неблагоприятные реакции	Возможное взаимодействие с другими лекарствами / добавками
Куркумин					
	Мужчина 66 лет Несколько отчетов Женщина 75 лет	Канада Соединенное Королевство Соединенные Штаты Америки	2014 г. 2015-2019 гг. 2014 г.	Повышение содержания маннозы в моче, желудочно-кишечные расстройства, головные боли.	—
	Не указано	Соединенные Штаты Америки	2015 г.	Рвота, боль, тошнота, головная боль, головокружение, глухота	—
	Женщина, 57 лет	Соединенные Штаты Америки	2015 г.	Задыхающийся голосовых мышц, тошнота, головная боль.	—
N-акетилцистеин	Женщина, 70 лет	Соединенные Штаты Америки	2016 г.	Рвота, тошнота, головокружение, гипокальемия, снижение тензорита, повышене креатинина в крови.	—
	Мужчина, 80 лет	Канада	2002 г.	Нарушение речи; морбидный бархат; головная боль; судороги; спутанное состояние; повышенное артериальное давление; одышка; анемия	—
	Женщина, 16 лет	Новая Зеландия	2016 г.	Астеноз; озабоченность; головокружение; инфаркт миокарда; тошнота; синяя, почечная недостаточность; сывороточная болезнь; отшелушивание кожи; рвота	—
	Несколько отчетов	Европа	2019 г.	Антагонистический отек; бронхоспазм; синяя, рвота	Инъекция асптицистенина (возможно); противоядие пероральный (согласно упаковке)
CoQ10	Мужчина, 70 лет Мужчина, 80 лет Женщина, 58 лет	Канада Соединенные Штаты Америки Соединенные Штаты Америки	2005 г. 2014 г. 2015 г.	Желудочно-кишечные расстройства, боль в груди, астма, нарушение дыхания. Взаимодействие с лекарствами; кровь при прогрессии повышена Зуд; парестезия; гипертония; жаркое, опущение живота.	—
	Женщина, 64 года	Соединенные Штаты Америки	2015 г.	Метеоризм; понос; вздутие живота	Футиказон; аторвастатин; варфарин —
	Мужчина, 72 года Женщина, 74 года	Соединенные Штаты Америки Соединенные Штаты Америки	2015 г. 2014 г.	Боль, миопатия; мышечная слабость; почечный фермент повышен; нарушение покоя; усталость; дистазия; карарака, астения; артриты	—
Мелатонин	Женщина, 64 года	Соединенные Штаты Америки	2014 г.	Сердцебиение; систолическое артериальное давление повышенено	—
	Мужчина, 61 год Женщина, 59 года	Соединенные Штаты Америки	2015 г. 2008 г.	Бессонница; пульс увеличен; одышка; повышенное кровяное давление	—
	Несколько отчетов	Соединенное Королевство	2014-2018 гг.	Храпы; гипертония; одышка; кашель; дискомфорт в груди	—
	Женщина, 69 лет	Канада	2012 г.	Уровень глюкозы в крови повышен	—
				Тромбоцитопения; количество тромбоцитов уменьшилось; гиперчувствительность, экхимозы; ушиб	—
	Женщина, 63 года	Канада	2012 г.	Повышение артериального давления; спутанное состояние; головокружение; дисфункция; одышка; пурпурные увеличения; тошнота; боль в груди; сердцебиение; трепор	—
	Женщина, 18 лет	Канада	2014 г.	Головная боль; расстройство нервной системы; сердцебиение; тахикардия; рвота	—
	Несколько отчетов	Европа	2019 г.	Желудочно-кишечные расстройства, возбуждение, спутанное состояние, амнезия, бессонница, паническое расстройство	—

что недавнее исследование также показало, что уровни L-аргинина и его предшественника L-цитруллина были значительно ниже в мышцах mdx мышей по сравнению с мышцами мышей дикого типа [64]. Недавнее исследование показало, что L-гомоаргинин (один из прямых продуктов метаболизма L-аргинина у человека) сывороточные уровни были значительно ниже у пациентов с мышечной дистрофией Беккера [61]. Эти данные, если они будут подтверждены у пациентов с МДД, могут еще больше подтвердить необходимость добавления L-аргинина и L-цитруллина через диету.

Хотя никаких других клинических испытаний с L-аргинином отдельно или в комбинации с различными препаратами для мальчиков с МДД в настоящее время не опубликованы, был собран широкий спектр доказательств для здоровых и больных субъектов [65,66] (Таблица 1). L-аргинин вводили отдельно или в комбинации с несколькими активными ингредиентами в различных лекарственных формах и с различной продолжительностью лечения. Эта заметная неоднородность экспериментальных процедур затрудняет установление верхнего уровня потребления L-аргинина и точная оценка его безопасности и реального эффекта.

5.2.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Отсутствие серьезных побочных эффектов, связанных с L-аргинином или L-цитруллином в испытаниях на людях подтверждает профиль безопасности этих аминокислот. Однако наиболее частыми побочными эффектами отмечаются тошнота и легкая диарея [67,68]. Вероятно, это связано с увеличением местного синтеза NO за счет стимуляции активности кишечной NO-синтазы (NOS-1), чему способствует прием L-аргинина внутрь. Как хорошо известно, NO строго связан с функцией кишечника на разных уровнях, включая моторику, задержку воды и транспорт электролитов. Избыток местного синтеза NO может вызвать дисбаланс в равновесии между кишечной абсорбцией и секрецией, способствуя ненормальной потере воды и, как следствие, истощению питательных веществ [69].

L-аргинин способствует регуляции гемодинамики. Фактически, исследования на животных и людях продемонстрировали гипотензивный эффект приема L-аргинина, связанное не только с увеличением синтеза NO, но также с улучшением функций эндотелиальных клеток и снижением сопротивления периферических кровеносных сосудов [70-72]. L-аргинин также вызывал гиперкалиемию у животных и людей [73]. Недавнее исследование показало, что L-аргинин и другие двухосновные аминокислоты повышают уровень калия в плазме, способствуя оттоку ионов металлов из печени и поджелудочной железы во внеклеточную водную среду [74].

Добавка L-аргинина подавляет экспрессию в печени и подвздошной кишке катионного переносчика-1 (CAT-1), который также способен транспортировать другие основные и незаменимые аминокислоты, такие как лизин и гистидин, с последующим снижением уровней EAA в плазме. Этого состояния следует избегать у пациентов с МДД. Кроме того, было продемонстрировано, что L-аргинин влияет на экспрессию ферментов, участвующих в его метаболизме, таких как аргиназа I, снижая его собственную биодоступность [75].

Учитывая эти эффекты на гомеостаз сосудов и баланс электролитов, неконтролируемое введение L-аргинин, особенно у нездоровых субъектов, следует избегать. Хотя улучшение периферического кровотока может контрастировать с функциональной ишемией у пациентов с МДД [76], L-аргинин может вызывать чрезмерно низкое кровяное давление у пациентов с МДД, получающих антигипертензивные препараты, и может иметь синергетический эффект с агентами, повышающими уровень калия, такими как бета- и альфа-адреноблокаторы. В соответствии с этим утверждением, у здоровых субъектов после приема добавок аргинина было зарегистрировано три случая сердцебиения, нерегулярного сердцебиения, тахикардии и обморока [77] (см Табл. 2).

5.2.2 Примеси

О соответствующих загрязнениях L-аргинина не сообщалось. В 2014 г. расследование FDA обнаружило N-ацетил-L-лейцин вместо L-цитруллина во многих из этих добавок с последующими доказательствами гипераммониемии и связанной с этим опасности для здоровья пациентов [68].

5.3. Глутамин

В дистрофических мышцах отмечают низкую концентрацию глутамина, а мальчики с МДД демонстрируют значительное снижение биодоступности глутамина после его абсорбции, в результате чего эта аминокислота должна быть считается «условно необходимым» для пациентов с МДД [78]. Скелетные мышцы играют решающую роль в запасе, метаболизме и высвобождении глутамина, поддерживая примерно 80% общего содержания аминокислот в организме [79]. Согласно вышеизказанному, вполне возможно, что состояние истощения мышц будет объяснять дефицит глутамина, открывая путь надлежащего обоснования для продолжения приема добавок глутамина при нескольких патологиях мышц, включая МДД.

Тем не менее, клинические испытания у пациентов с МДД выявили отсутствие функциональных преимуществ приема глутамина по сравнению с плацебо [80,81], несмотря на обнадеживающие результаты, полученные по снижению деградации белков в организме [82].

5.3.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Опубликовано большое количество исследований на людях, изучающих профиль безопасности глутамина. Не было обнаружено никаких доказательств побочных эффектов, что подтверждает безвредность добавок глутамина [67]. Два наиболее распространенных побочных эффекта, о которых сообщалось после приема L-глутамина — тошнота и рвота (см. Таблица 2). Интересно, что в недавнем исследовании изучалось влияние глутамина на метаболизм глюкозы у мальчиков с МДД [83]. Глутамин, по сути, участвует в глюконеогенезе как источник углеродного скелета в цикле трикарбоновых кислот (TCA). После 5 часов инфузии глутамина наблюдалось быстрое и временное повышение уровня инсулина в плазме и быстрое возвращение к нормальным значениям, когда концентрация глутамина в крови поддерживалась на исходном уровне. По этой причине пациенты с МДД, получающие инсулинотерапию, должны избегать одновременного приема глутамина.

5.3.2 Примеси

Кроме того, в добавках с глутамином были обнаружены загрязнения анаболическими стероидами (4-эстрен 3,17-дион, 4-андростен 3,17-дион) (в. Рис. 3) [84].

5.4. Креатин

В последние десятилетия креатин (Cr) стал самой популярной пищевой добавкой среди спортсменов, как профессионалов, так и любителей. Причина такой широкой популярности Cr связана с преимуществами для работы мышц, наблюдаемые во всем мире в спортивной сфере, а не только на соревновательном уровне. Cr оказывает различное влияние на метаболизм мышц, управляя энергетическими ресурсами в клетках скелетных мышц. Cr и его фосфорилированная форма фосфокреатин (PCr) ответственны за перемещение АТФ между митохондриями и цитозолем. Таким образом, во время физической активности мышечные волокна имеют доступ к динамическому запасу энергетических субстратов, который остается заблокированным внутри клетки, в том числе благодаря отрицательному заряду PCr. Более того, Cr участвует в увеличении размера мышечных волокон, что может быть связано с улучшением синтеза белка или уменьшением его распада [85].

В мышцах пациентов с МДД и мышь mdx наблюдается заметное снижение концентрации Cr и PCr [86]. Введение креатина на животных моделях продемонстрировало увеличение мышеч-



Рис 3. Основные эффекты от добавок: взаимодействие с глюкокортикоидами (ГК), используемыми для лечения МДД (дефлазакорт и α -метилпреднизолон). ВСАА может повысить инсулинорезистентность, вызванную хроническим употреблением ГК. Индукция (экстракт GTE) или ингибирование (таурин) CYP3A4 и P-gp (экстракт Gte) может влиять на уровни GC в крови с потенциальными токсическими эффектами или снижением биодоступности. Омега-3 жирные кислоты, ресвератрол и ГК могут активировать общие пути, участвующие в атрофии мышц. Загрязнение добавок анаболическими стероидами может нарушить механизмы действия ГК и изменить эндокринный баланс. Механизмы описаны в тексте.

ной силы и окислительной способности клеток скелетных мышц с уменьшением некроза миофибрилл [86-89]. Эти положительные эффекты возникли из-за важного свойства Сг снижать хроническую перегрузку содержания кальция 2+ в крови, что является основной особенностью миофибрилл при МДД. Важно отметить, что необходимо учитывать, что эффекты от приема Сг могут быть строго связаны с фазой заболевания [90-93]. Несмотря на эти многообещающие результаты, необходимы долгосрочные исследования для оценки преимуществ и потенциальных побочных эффектов Сг, особенно для анализа его взаимодействия с кортикостероидами.

5.4.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Помимо анекдотических случаев желудочно-кишечного расстройства и мышечных спазмов, побочным эффектом, который потенциально представляет серьезную опасность для пациентов с МДД, является увеличение веса, наблюдаемое после приема добавок Сг, которое становится более значительным при длительном применении соединения [94].

Увеличение массы тела происходит в основном из-за задержки воды, и этот эффект может представлять актуальную проблему для пациентов с ограниченной подвижностью, сердечной и гемодинамической недостаточностью, таких как мальчики с МДД.

В литературе описана высокая вариабельность реакции на добавку креатина. Эта разница в первую очередь зависит от содержания Сг в мышцах, которое выше в быстросокращающихся волокнах типа II. Согласно этим данным, мышцы, состоящие из основного из волокон типа II, более восприимчивы к добавкам Сг. Как известно, в дистрофических мышцах тип волокон, в основном пораженных патологией, является быстрыми миофибриллами II типа, в которых наблюдается прогрессирующее замещение фиброзной тканью.

По этим причинам можно ожидать отсутствия реакции на добавку Сг у пациентов с МДД [95].

Существуют серьезные опасения по поводу безопасности Сг. Подробно обзор литературы и отчеты о нежелательных явлениях (см. Таблица 2) упоминали случаи нарушения функции почек у субъектов с заболеванием почек в анамнезе, а также у здоровых людей, принимающих Сг, даже в рекомендованной дозе [96,97]. Кроме того, нет исследований, посвященных влиянию длительного приема Сг у детей / подростков. Точно так же нет четких доказательств взаимодействия Сг с лекарствами, потенциально опасными для почек или в основном выводимыми из организма с помощью почек и, возможно, используется по требованию у пациентов с МДД, включая антибиотики, противовирусные препараты гидроксихлорохин и другие препараты, которые потенциально могут помочь при, вирусных инфекциях, таких как COVID-19 [98–100].

5.4.2 Примеси

Следует учитывать, что добавки креатина, которые чаще всего продаются в супермаркетах, аптеках, а также в Интернете, представляют собой синтетический продукт, полученный в результате реакции между саркозином и цианамидом. Возможные примеси, образующиеся во время этого процесса, включают креатинин, мышьяк, дициандиамид и дигидротрианзины; все соединения, потенциально опасные для здоровья человека [85]. По этой причине следует уделять пристальное внимание источнику продукта, скорее полагаясь на бренды, прописанные клиницистами, которые обеспечивают отслеживаемость ингредиентов и которые подлежат проверкам, гарантировавшим соблюдение надлежащей лабораторной практики.

5.5. Таурин

Одной из добавок с наиболее многозадачным потенциалом, безусловно, является таурин, аминокислота, которая содержится

в тканях млекопитающих в свободном состоянии и особенно много в возбудимых тканях. В организме человека таурин оказывает различное действие, от антиоксидантного и противовоспалительного действия до регуляции функций ионных каналов. Это множество действий объясняет потенциальное использование таурина в адьювантной терапии некоторых расстройств, влияющих на мышечную систему, таких как миотония, саркопения и атрофия неиспользуемых мышц [101]. Это особенно верно в условиях, характеризующихся изменением количества таурина в тканях, поскольку это происходит в разной степени на различных фазах дистрофической патологии [89,102]. Доклинические исследования в mdx мышах показали улучшение функциональных параметров и маркеров некроза, окислительного стресса и воспаления, будучи более эффективными, чем креатин [89,101,103,104]. Соответственно, таурин, по-видимому, наиболее эффективен на ранних стадиях мышечной и сердечной патологии, были описаны эффекты его синергического эффекта с глюкокортикоидами [105]. Этот профиль может предполагать потенциальную пользу при длительном приеме.

5.5.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Добавки таурина могут влиять на гемодинамику: исследование на крысах-самцах продемонстрировало, что острые инъекции таурина вызывала гипотензию и вазодилатацию, тогда как длительный прием добавок с питьевой водой имел гипертензивный эффект [106]. Однако следует учитывать возможное взаимодействие с лекарствами от артериального давления. Таурин также модулирует индукцию цитохрома P450 (CYP) 3A [107]. По этой причине возможное взаимодействие с индукторами CYP3A4, такими как глюкокортикоиды, может снизить уровень стероидов и других препаратов в крови у пациентов с МДД (v. Рис. 3). Кроме того, уровень таурина в организме также контролируется его почечным транспортом, механизмом, зависимым от натрия и хлоридов. Тогда таурин может влиять на диурез; в свою очередь, нарушение функции почек может нарушить тауриновое равновесие в организме [101,108]. Кроме того, предыдущие соображения, касающиеся взаимодействия креатина с лекарствами на уровне почек, также применимы к таурину. Во всем мире растет потребление энергетических напитков с кофеином и таурином среди подростков и детей. Некоторые исследования наблюдали повышение систолического артериального давления и частоты сердечных сокращений после их употребления. В Таблице 2 также сообщалось о случае молодого субъекта, у которого после приема энергетических напитков проявлялись такие симптомы, как диарея, трепет и нарушения речи. Таурин также вызывал увеличение ударного объема левого желудочка, подавляя симпатическую нервную стимуляцию и влияя на поглощение кальция клетками сердечной мышцы, а длительное потребление может вызвать гипогликемию [109].

5.5.2 Примеси

Не описано.

5.6. Экстракт зеленого чая

Экстракт зеленого чая (GTE), полученный из листьев чайного куста, содержит флавоноиды, катехины (эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), эпикатехин галлат, эпикатехины, галловую кислоту), которые обладают антиоксидантными свойствами. По этой причине добавка GTE была протестирована в mdx мышей для противодействия окислительному стрессу в дистрофических мышечных клетках. Доклинические исследования показали, что GTE улучшает мышечную функцию и уменьшает некроз мышечных тканей у леченных животных. Несмотря на наличие обнадеживающих результатов, между различными исследованиями по-прежнему отсутствует согласованность [110-113].

EGCG является основным полифенольным антиоксидантом, присутствующим в зеленом чае, и имеет основную эффективность в доклинических испытаниях. EGCG также был протестирован

у пациентов с МДД (<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183767>), но в настоящее время результатов нет. Экстракт GTE также входит в состав Протандима® (LifeVantage Corp., Сан-Дiego, Калифорния), безрецептурная добавка с антиоксидантной активностью [114]. Другие растительные компоненты этой добавки подробно: Васора tonniera экстракт (45% бакозидов), Растропша пятнистая экстракт (70% — 80% силимарина), Витания сомнифера (Индийский женщина) и куркумин (95%) из Curcuma longa. Протандим был впервые протестирован на здоровых людях, и было отмечено снижение маркеров окислительного стресса. 6 месяцев приема Протандима mdx мышами подтвердили положительные результаты со снижением окислительного повреждения и профибротических факторов. Однако не было описано значимых эффектов на гистологию мышц и функциональные параметры.

5.6.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия.

Наиболее частые побочные эффекты связаны с присутствием кофеина в экстрактах GTE и включают головную боль, нервозность, проблемы со сном, рвоту, диарею, раздражительность, нерегулярное сердцебиение, трепет, изжогу, головокружение, звон в ушах, судороги и спутанность сознания [115] (смотрите также Таблица 2). Кофеин также обладает мочегонным действием [116] и это может усугубить потерю кальция с мочой у пациентов с МДД.

Чрезмерное употребление GTE вызвало железодефицитную анемию (отчет о болезни) [117]. Высокая доза GTE оказывает неблагоприятное воздействие на печень: на животных моделях гепатотоксичность, вызванная EGCG, и несколько отчетов о случаях показали неблагоприятные эффекты со стороны печени у людей, связанные с повышением уровня ферментов печени [118,119] (см. Табл. 2).

GTE оказывает ингибирующее действие на ферменты, метаболизирующие лекарства: CYP1A2, 2C9, 2D6 и 3A4 [120]. Следует избегать одновременного приема GTE и препаратов, метаболизируемых вышеупомянутыми цитохромами, включая стероиды (v. Рис. 3), антибиотики и противовирусные препараты.

Кроме того, EGCG является конкурентным ингибитором протон-связанного переносчика фолиевой кислоты (PCFT), который опосредует всасывание фолиевой кислоты в кишечнике. Следовательно, потребление зеленого чая может препятствовать транспортировке фолиевой кислоты через тонкий кишечник и снижать биодоступность этого необходимого витамина [121]. Отсутствие абсорбции фолиевой кислоты изменяет метаболизм цистеина, вызывая гипергомоцистеинемию (HHCy) [122]. HHCy участвует в нарушении функции скелетных мышц и может усугубить дегенерацию мышц при МДД.

Число взаимодействий GTE с сердечно-сосудистыми препаратами, о которых сообщалось у людей, увеличилось в последние годы и теперь включают симвастатин, розувастатин, надолол, силденафил, таクロлимус и варфарин. Однако список может быть длиннее, как показывают результаты экспериментов на животных с дилтиаземом, верапамилом и никардипином. GTE может, с одной стороны, увеличивать воздействие некоторых лекарств (симвастатин, таクロлимус), а с другой стороны, уменьшить воздействие других (розувастатин, надолол) [123]. Употребление зеленого чая также может нарушить правильное всасывание антибиотиков в желудочно-кишечном тракте (т.е. амоксициллин [124]), а также ингибирует активность P-гликопротеина (P-gp), переносчика, который способствует оттоку из клеток большого количества разнообразных лекарств, включая стероиды и антиретровирусные препараты, увеличивая их потенциальную токсичность (v. Рис. 3) [125,126]. Важно отметить, что глюкуронизация является наиболее важной реакцией метаболизма катехинов фазы II, катализируемой изоферментами UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT) (1A3, 1A8, 1A9) [127]. Таким образом, пациенты с МДД, получающие препараты или другие нутриенты на основе фенола, метаболизируемые с помощью UGT, могут иметь нежелательные взаимодействия с GTE [128]. Например, UGT1A9 также является

основным ферментом, метаболизирующим аталурен. Это новое лекарство, недавно одобренное для лечения МДД, которое способствует считыванию рибосом у пациентов с мутациями с образованием преждевременного стоп-кодона [31,129]. Его метаболизм может быть задержан или нарушен GTE с потенциальными токсическими эффектами. Если говорить о протандиме, то наиболее частые побочные эффекты связаны с аллергическими реакциями на один или несколько растительных компонентов продукта. (<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/21678421.2015.1088707>).

5.6.2 Примеси

В тридцати двух процентах китайского чая превышена национальная предельно допустимая концентрация Pb [130]. Источниками загрязнения зеленого чая являются: пестициды (ГХГ и ДДТ), загрязнители окружающей среды (полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)), микотоксины и микроорганизмы (*Aspergillum*, *Penicillium*, *Fusarium*), токсичные элементы (ртуть (Hg), свинец (Pb), мышьяк). (As), кадмий (Cd), алюминий (Al), хром (Cr) и никель (Ni)), радиоактивные загрязнители (на плантациях вблизи таких районов, как Чернобыль и Фукусима) и регуляторы роста растений [131]. Свинец более биодоступен для чайных растений, растущих на сильно кислых почвах: в японском чае было самое высокое загрязнение свинцом, в то время как в индийских чаях был самый высокий процент выщелачивания Cd [132].

В 2012 году Life Vantage Corporation объявляет о добровольном отзыве партии протандима из-за загрязнения конечных продуктов небольшими металлическими фрагментами. (https://www.in.gov/v/isdh/files/LifeVantage_Corporation_Recall.pdf)

5.7. Омега-3 жирные кислоты

Воспаление является отличительной чертой дистрофических мышц: по этой причине омега-3 жирные кислоты ($\omega^3\text{FA}$), которые, как утверждается, обладают противовоспалительным действием, были протестированы на дистрофических животных. Добавка с омега-3 жирными кислотами эйкозапентаеновой кислотой (ЕРА) mdx мышам вызывали уменьшение воспаления, креатинкиназы и улучшили регенерацию мышц [133,134].

Прием длинноцепочных полиненасыщенных жирных кислот омега-3 ($\Omega3\text{LCPUFA}$; 2,9 г/день) в течение 6 месяцев снижает инсулинорезистентность у мальчиков с МДД и демонстрирует тенденции к замедлению прогрессирования потери мышечной массы и уменьшению жировой массы [135].

5.7.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Сообщалось о нескольких побочных эффектах у субъектов, принимавших добавки $\omega^3\text{FA}$. Некоторые из них включают запах рыбы изо рта, расстройство желудка, диарею и тошноту [136].

ПНЖК метаболизируются и часто биоактивируются по крайней мере четырьмя семействами CYP, что приводит к возможному взаимодействию РК с большим количеством лекарств, метаболизируемых ферментами CYP [137].

Кроме того, ПНЖК может приводить к нескольким взаимодействиям РД с лекарствами, действующими как антикоагулянты и модулирующими гомеостаз крови. Сообщалось об увеличении международного нормализованного отношения (МНО) у пациента, получающего варфарин. Важно помнить, что гепарины эмпирически используются при COVID-19, и следует учитывать риск кровотечения в связи с приемом омега-3.

Пациентам рекомендуют принимать большую дозу рыбьего жира (2000 мг/сут) в день. ПНЖК, на самом деле, могут препятствовать агрегации тромбоцитов с дополнительным антикоагулянтным эффектом [138]. Соответственно, ПНЖК могут взаимодействовать с НПВП.

Недавнее исследование [139] продемонстрировали, что омега-3 жирные кислоты способны увеличивать активность убиквитин-протеасомной системы (UPS). UPS — это белковая сеть, ответ-

ственная за индукцию мышечной атрофии и, если ее не подавлять, способствует распаду белка. Длительное введение GC ингибитирует путь IGF-1/PI-3 K/Akt/mTOR, который обычно подавляет активность UPS. По этой причине совместное введение омега-3-жирных кислот и ГК может усилить проатрофические эффекты стероидов в скелетных мышцах.

Чрезмерное употребление рыбьего жира может также вызвать гипервитаминоз (витамины D и A) [136].

5.7.2 Примеси

Источники $\omega^3\text{FA}$ (рыба и рыбий жир) часто подвергаются воздействию загрязнителей/токсинов окружающей среды, таких как ртуть, полихлорированные бифенилы и диоксины [140]. Отчет 2012 года показал аномальный уровень ртути в крови у 38-летнего мужчины из Канады (см. Табл. 2). Рыбий жир также подвержен окислению, и этот процесс способствует прогорклому превращению соединения, создавая типичный «рыбный» запах и послевкусие. Эта проблема предполагает недостаточную очистку продукта производителем [140].

Рыбий жир, принимаемый в качестве пищевых добавок, может вносить значительный вклад в ежедневное поступление хлорогеновых загрязнителей из-за присутствия пестицидов в морской среде [141]. Наиболее распространенными неживотными источниками $\omega^3\text{FA}$ являются льняное семя, греческий орех, масло эхии и водорослей. Другими потенциальными источниками растений являются соя и канола, которые были генетически модифицированы для содержания большего количества $\omega^3\text{FA}$. Однако, поскольку никаких сведений об использовании и безопасности этих масел не распространяется от пищевых агентств, следует соблюдать осторожность при употреблении продуктов ОГМ [142].

5.8. Витамин D

У мальчиков с МДД наблюдается недостаточный уровень 25-гидроксивитамина D (25 (ОН) D) в сыворотке крови. Это в основном связано с постоянным употреблением кортикостероидов мальчиками с МДД. Кроме того, может иметь значение меньшее пребывание на солнце из-за того, что мало мероприятий на свежем воздухе. Пониженные уровни 25 (ОН) D способствуют снижению минеральной плотности костей с увеличением вероятности переломов длинных костей и позвонков. Добавки витамина D являются широко распространенной стратегией, применяемой у мальчиков с МДД для противодействия остеопорозу, вызванному кортикостероидами, и рекомендованы стандартами лечения [5,143]. Учитывая, что недостаточность витамина D может иметь пагубную роль в иммунной системе, его прием у пациентов с МДД не следует прерывать во время чрезвычайных ситуаций вирусной пандемии, таких как COVID-19 [144]. Однако следует соблюдать осторожность в соответствии с тем, что описано в 5.8.1 и в отношении загрязняющих веществ (см. Ниже).

5.8.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Витамин D обычно считается безопасным при приеме в соответствующих количествах, но может вызывать побочные эффекты при длительном приеме в высоких дозах. Побочные эффекты витамина D включают слабость, утомляемость, головокружение, тошноту, рвоту, головную боль, анорексию и другие. Накопление витамина D может еще больше усилить гиперкальциемию, о чем часто сообщают, например в Соединенном Королевстве (Таблица 2) и, следовательно, добавление кальция необходимо контролировать и балансировать [145,146]. Избыток витамина D также связан с симптомами, связанными с гиперкальциемией, такими как гипертония, анорексия, тошнота и возможное повреждение почек [30].

25-гидроксилирование витамина D₃ является первым шагом к производству наиболее распространенной формы циркулирующего витамина D и происходит в печени посредством реакции, катализируемой несколькими ферментами CYP, такими

как CYP27A1 и CYP3A4 [147]. В литературе сообщается о случайных случаях лекарственного взаимодействия с лекарствами, метаболизируемыми одним и тем же CYP (например, противосудорожные средства), с ускоренной деградацией витамина D и последующей остеомаляцией [148].

Потребление витамина D связано с улучшенным усвоением основных неорганических элементов (кальция (Ca), магния (Mg), меди (Cu), цинка (Zn), железа (Fe) и селена (Se)), но также связано с повышенное поглощение токсичных элементов, таких как алюминий (Al), кадмий (Cd), кобальт 12

(Co) и свинец (Pb), а также радиоактивные изотопы, включая цезий (Cs) радиоактивный стронций (Sr). У детей повышенные уровни 25 (ОН) D3 связаны с увеличением уровня свинца в крови [149]. Биоаккумуляция токсичных металлов, в свою очередь, противодействует почечному синтезу активной формы витамина D.

5.8.2 Примеси

В 2017 году FDA выпустило письмо с предупреждением о потенциальном бактериальном загрязнении *Burkholderia* серасиа партий жидких препаратов витамина D (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-potential-cdrugs-dietary-supplements>). Эти бактерии вызывают тяжелые респираторные инфекции, особенно устойчивые к лечению антибиотиками. Соответственно, загрязнение *B. serasici* может быть опасным для субъектов с респираторной недостаточностью и для детей с незрелой иммунной системой, таких как мальчики с МДД.

5.9. Ресвератрол и куркумин

Добавка ресвератрола была связана с множеством преимуществ для здоровья скелетных мышц, такими как повышение окислительной способности, снижение деградации белка, снижение активации и воспаления. По этой причине это соединение было протестировано на животных с дистрофией, и доклинические исследования показали, что добавление ресвератрола может способствовать улучшению мышечной функции и созреванию клеток скелетных мышц за счет снижения окислительного стресса [103,150,151].

Механизм ингибирования NF-кБ характерен для другого соединения, уже испытанного на mdx мышах: куркумине. Этот куркуминоид, производимый *Curcuma longa*, в течение 10 дней вводили интраперitoneально (IP) mdx мышам [152]. У пролеченных мышей наблюдалось улучшение мышечной функции и уменьшение симптомов дистрофии. Тем не менее, предыдущее исследование [153], продемонстрировали, что активность NF-каппа в mdx мышах трех разных возрастов (10 дней; 4 и 8 недель) была устойчива к ингибированию пероральным добавлением куркумина, что позволяет предположить, что способ введения соединения может сильно влиять на его биодоступность.

5.9.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Исследования *in vitro* [154] показали, что ресвератрол является необратимым ингибитором CYP3A4 и неконкурентным обратимым ингибитором CYP2E1. Активность CYP3A4 важна для метаболизма антагонистов кальциевых каналов (например фелодипин, никардипин), иммунодепрессантов (например циклоспорин, таクロлимус), антигистаминных препаратов (терфенадин), силденафил, антиретровирусных препаратов; поэтому следует учитывать возможное лекарственное взаимодействие [155-157]. Кроме того, ресвератрол метаболизируется в печени и кишечнике и может вызывать, как и катехины, нежелательные взаимодействия с лекарствами, метаболизируемыми теми же ферментами [127].

Ресвератрол вызывает аутофагию, напрямую ингибируя mTOR через конкуренцию АТФ [158]. Поскольку глюкокортикоиды подавляют активность mTOR [159] следует учитывать возможные аддитивные эффекты [160] (см. Рис. 3). Куркумин обычно считается безопасным [161]. Исследования на людях показали только умеренные побочные эффекты,

такие как вздутие живота, диарея, головная боль и тошнота [162,163].

5.9.2 Примеси

Нет опубликованных данных. Тем не менее, рекомендуется уделять особое внимание производственной цепочке коммерческого ресвератрола, так как пестициды, тяжелые металлы и другие загрязнители могут присутствовать в винограде, сое, *Polygonon cuspidatum* и других источниках ресвератрола [164].

Анализы добавок куркумина выявили загрязнение метаниловым желтым (C18H14N3NaO3S), токсичным красителем, используемым для фальсификации порошка *Circum longa* [165]. Кроме того, другие соединения, обычно используемые в качестве примесей, представляют собой пигменты, содержащие свинец, что вызывает серьезные опасения по поводу безопасности этих продуктов [166,167].

5.10. N-ацетилцистеин

Поскольку мышцы у людей с дистрофией могут продуцировать больше активных форм кислорода (АФК) и считаются более восприимчивыми к окислительному повреждению, добавление антиоксидантов может служить дополнительной терапией, которую можно легко включить в планы лечения. N-ацетилцистеин (NAC) является мощным антиоксидантом и изучался в качестве потенциального средства лечения МДД у mdx мышей [168-170]. В частности, NAC — предшественник аминокислоты цистеина, который сам может действовать как антиоксидант, а также косвенно через синтез глутатиона. Цистеин также является предшественником синтеза таурина, и увеличение содержания таурина в мышцах способствует улучшению силы и функции у mdx мышей, как *in vivo*, а также *ex vivo* [171,172]. Важно отметить, что хотя он не имеет прямого противовирусного действия, как в доклинических, так и в клинических исследованиях было заявлено, что он обладает защитным действием против повреждений легких во время вирусных инфекций благодаря его антиоксидантной и муколитической активности [173-175]. Тогда вопросы безопасности NAC как дополнения заслуживают внимания, в том числе из-за того, что он может быть в центре внимания средств массовой информации, как это происходит во время чрезвычайной ситуации COVID-19.

5.10.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Клинические испытания на онкологических больных выявили в основном побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, включая тошноту, рвоту, вздутие живота и диарею [176] (Табл. 2).

Парадоксально, но длительное введение NAC людям увеличивает окислительный стресс после острого мышечного повреждения, вызванного эксцентрическими упражнениями, с более высокими уровнями маркеров воспаления в крови [177]. Доклиническое исследование в mdx мышах показали, что NAC значительно снижает прибавку массы тела у молодых растущих мышей (как mdx и дикого типа), а также вызывает снижение веса печени у мышей C57 и мышечной массы у мышей mdx [178].

5.10.2 Примеси

Не описано.

5.11. Коэнзим Q10

Коэнзим Q10 (CoQ10) — встречающееся в природе соединение, которое играет фундаментальную роль в биоэнергетике клетки как кофактора в митохондриальной цепи переноса электронов. CoQ10 также является мощным антиоксидантом и может противодействовать чрезмерному производству ROS в дистрофических миофибрillaх. Соединение было протестировано в различных клинических испытаниях на пациентах с МДД и показало обнадеживающие результаты: добавление CoQ10 улучшило нарушенную функцию миокарда и физическую работоспособность [179-181],

хотя значительного улучшения эхокардиографических показателей не выявлено [182]. Интересно, что идебенон, синтетический аналог CoQ10, обладающий своим антиоксидантным профилем, находится на продвинутой стадии исследований для лечения кардиореспираторной дисфункции у пациентов с МДД [182-184].

5.11.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия серьезных побочных эффектах не сообщалось.

У одного пациента появилась головная боль средней интенсивности, связанная с высоким уровнем CoQ10 в крови. Событие разрешилось снижением дозы [179].

Добавление CoQ10 может привести к снижению диастолического артериального давления и может усилить действие лекарств с антигипертензивной активностью [185].

5.11.2 Примеси

Не описано. Источники (ткани и экстракти животных, цельное зерно) должны быть обеспечены качеством и чистотой.

5.12. Мелатонин

Несколько исследований подтверждают мнение о том, что мелатонин может защищать многие ткани, включая скелетные мышцы, которые страдают от окислительного стресса из-за антиоксидантных свойств этого соединения и его метаболитов. В мышцах mdx мышей животных, получающих мелатонин, наблюдалось улучшение сократительной функции дистрофических миофибрilll, сопровождающееся снижением уровней ЦК в плазме [186].

У пациентов с МДД лечение мелатонином нормализует провоспалительные цитокины плазмы и нитрозативный/окислительный стресс, уменьшая воспаление и мышечное истощение [187].

В последнее время повысился интерес к мелатонину из-за его противовоспалительного, иммуномодулирующего и седативного действия, что может предполагать использование мелатонина в качестве адьюванта для противодействия чрезмерному иммунному ответу, в конечном итоге ведущему к острому повреждению легких и острому респираторному дистресс-синдрому у пациентов с критическими состояниями. COVID-19 [188]. Это может еще больше увеличить использование мелатонина в качестве добавок пациентами с МДД в качестве адьюванта при сезонных вирусных пандемиях.

5.12.1 Побочные эффекты, механизм токсичности и взаимодействия

Пероральный мелатонин дозозависимо снижает активность свертывания крови [189]. Сообщалось, что вечернее введение мелатонина пациентам с гипертонией, принимающим антагонист кальция нифедипин, нарушает механизм регуляции сердечно-сосудистой системы, вызывая повышение артериального давления [190]. Мелатонин, по-видимому, мешает передаче сигналов кальция с помощью кальмодулина. Это говорит о том, что следует соблюдать осторожность при неконтролируемом применении мелатонина у пациентов с артериальной гипертензией, а также при возможном взаимодействии с гипотензивными препаратами.

Наконец, следует подчеркнуть, что фактическая безопасность мелатонина не была должным образом оценена в педиатрической популяции. Были высказаны сомнения по поводу потенциального вредного воздействия добавок мелатонина на эндокринную и репродуктивную системы у детей и подростков [191].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить влияние мелатонина на молодых людей.

5.12.2 Примеси

Недавнее исследование показало, что четверть продуктов с мелатонином, продаваемых в одном городе Канады, содержит серотонин, некоторые в потенциально значительных дозах [192,193]. Повышение уровня серотонина может вызвать такие симптомы, как тахикардия, сердцебиение и гипертония, как в некоторых слу-

чаях, описанных в Таблице 2. Отчеты показали, что синдром эозинофилии-миалгии (EMS) был вызван употреблением партии пищевой добавки, загрязненной L-триптофаном (L-Trp). Поскольку мелатонин структурно похож на L-Trp (оба соединения содержат функциональную группу индолевого кольца), исследование изучало природу примесей в коммерческих препаратах мелатонина. Было обнаружено несколько примесей в коммерческих препаратах мелатонина (продукт конденсации формальдегид-мелатонин и два структурных изомера гидрокси-мелатонина). Интересно, что загрязнитель, связанный с EMS, в L-Trp, обозначаемый как «пик C», был предложен как изомер 5-гидрокситриптофана. Эти результаты должны вызвать серьезные вопросы о последствиях длительного приема препаратов мелатонина, содержащих такие примеси [194].

6. Возможное взаимодействие между диетическими добавками и передовыми методами лечения: неизведанный мир

Все возрастающие усилия при МДД направлены на методы лечения, способные противодействовать отсутствию дистрофина с помощью инновационных подходов, таких как антисмыловые олигонуклеотиды (ASO) для пропуска мутированных экзонов и восстановления рамки считывания, редактирование генов, такое как CRISPR/Cas9, перенос гена микродистрофина, клеточная терапия и т. д. Два ASO, этеплирсен и голодирсен, были недавно одобрены FDA, а другие в настоящее время проходят клинические испытания, а также являются генной и клеточной терапией. Данных о возможном взаимодействии этих инновационных методов лечения с классическими лекарствами и даже больше с пищевыми добавками мало или они отсутствуют. Ниже сделана попытка подчеркнуть основные моменты взаимодействия этих инновационных подходов.

6.1. Антисмыловые олигонуклеотиды

ASO, одобренные для лечения МДД, представляют собой фосфородиамид-морфолиноолигомеры (PMO), очень стабильные в биологических системах молекулы, которые вводятся еженедельно и в основном удаляются как таковые путем почечной экскреции. Одобренные ASO не претерпевают основного метаболизма с помощью микросом печени и не являются метаболическими субстратами в организме. Считается, что их уровень взаимодействия с лекарствами, пищевыми продуктами и биологически активными добавками низкий. Этеплирсен, и голодирсен практически не проявляют активности в качестве ингибитора или индуктора цитохромов [195,196], голодирсен является слабым индуктором CYP1A2. Этот цитохром участвует в метаболизме различных широко используемых лекарств, а также в биотрансформации ПНЖК; тогда нельзя исключать их взаимодействия.

Хотя имеющаяся информация не подтверждает серьезных вредных взаимодействий, эти соединения обладают потенциальной токсичностью на уровне почек и печени, что позволяет предположить, что эти ткани могут быть местом возможных вредных взаимодействий. Более того, поскольку они не очень хорошо всасываются на клеточном уровне и очень быстро выводятся из организма почками, добавки, увеличивающие почечный клиренс, могут повлиять на их эффективность. Другие разрабатываемые ASO могут иметь другие профили, и может происходить конкретное взаимодействие. Пациенты, участвующие в клинических испытаниях, должны избегать приема пищевых добавок без медицинского контроля.

6.2. Клеточная терапия

Клеточная терапия представляет собой еще один инновационный подход к лечению многих заболеваний, включая МДД. Интерес вызывают различные мышечные клетки-предшественники, некоторые из них, такие как мезангиобласты, протестированы в клинических условиях из-за их способности

пересекать стенку сосуда, чтобы достичь места повреждения [197,198]. Хотя очень мало известно о возможном взаимодействии с лекарствами или пищевыми добавками, интуитивно понятно, что они могут возникать на различных этапах клеточной терапии. Фактически, мышечные предшественники представляют собой сильно пролиферирующие клетки, пролиферация, слияние и адгезия которых, как известно, критически зависят от питательных веществ, таких как глюкоза и аминокислоты, с помощью высокой экспрессии специфических транспортеров, таких как CD98hc [199,200]. Кроме того, при экстравазации может потребоваться согласованное действие цитокинов и молекул, участвующих в передаче сигналов окислительного стресса и проницаемости эндотелия, которая также может регулироваться лекарством или добавками. Другая точка взаимодействия может быть связана с выраженным иммунным ответом, который может быть вызван введением большого количества клеток, на ответ также могут влиять добавки, такие как BCAA [201]. Затем, хотя это и нелегко расшифровать, взаимодействие между клеточной терапией и диетическими добавками может привести к сложному результату.

6.3. Генная терапия

Идея генной терапии состоит в том, чтобы лечить патологию путем замены дефектного гена (ов) или хотя бы одной его копии. Что касается мышечной дистрофии, то с учетом размера белка дистрофина (обычно не подходящего для вектора атеноассоциированного вируса (AAV)) перенос микродистрофина проходит клиническую оценку [202]. Один из основных моментов взаимодействия связан с необходимостью контролировать иммунную реакцию на вирусные векторы и новый белок, тогда могут потребоваться иммунодепрессанты. Соответственно, добавки, способные модулировать профиль PD или РК иммунодепрессантов, следует использовать с осторожностью.

Другой многообещающий подход к лечению МДД в настоящее время предлагается путем редактирования генома с использованием техники CRISPR/CAS9. При таком подходе может возникнуть серьезное беспокойство по поводу нецелевых действий и несоответствия генов [203,204], которые могут изменять ключевые функции органов, механизмы и клиренс лекарств и добавок.

По сути, каждый из этих новых методов лечения представляет особый механизм действия, в том числе потому, что они используют разные клеточные механизмы и действуют на разных уровнях (ДНК/РНК/белок). По этой причине крайне важно полностью понимать и не исключать возможные взаимодействия 14

7. Обсуждение

В последние годы в области МДД растет интерес к натуральным диетическим добавкам в качестве вспомогательных подходов к контролю как диетических требований, так и патологических явлений. Недавняя чрезвычайная ситуация из-за вспышки SARS-CoV-2 еще больше повысила интерес к диетическим добавкам среди населения во всем мире. В недавнем отчете New York Times от 23 марта 2020 года подчеркивается рост продаж добавок с заявленным действием против простуды и гриппа по сравнению с тем же периодом 2019 года, с определенными пиками для так называемых иммунных бустеров, среди которых витамин С, цинк и другие, в надежде предотвратить или лучше справиться с инфекцией Sars-CoV-2 путем усиления естественной защиты (<https://www.nytimes.com/2020/03/23/well/live/coronavirus-supplements-herbs-vitamins-colds-flu.html>). Аналогичным образом, поиск в Google по словам «пищевые добавки» и «COVID-19» 31 марта 2020 года дал более 12 миллионов результатов, что свидетельствует о большом интересе к этой теме со стороны различных заинтересованных сторон.

Поэтому понятно и даже более оправдано нестабильностью когорты, что такой интерес также исходит от сообщества МДД. Это сделано в надежде улучшить стандарты обслуживания, а также получить защиту в случае неожиданной чрезвычайной ситуации в области здравоохранения, что резко возросло в связи с COVID-19, отмечается Всемирной организацией ЮНЕСКО.

(<https://www.worldduchenne.org/news/live-covid-19-coronavirus-and-duchenne-becker-muscular-dystrophy/>).

Многие лица, осуществляющие уход/пациенты, могут ошибочно полагать, что эти добавки безопасны. Они думают, что если добавка не принесет пользы, то и вреда не будет, поэтому попробовать не помешает. Это может быть усилено средствами массовой информации и Интернетом, в том числе в связи с экономическими интересами. Следовательно, риски приема пищевых добавок серьезно недооцениваются, и часто их использование не обсуждается с экспертами (ни медицинскими специалистами, ни практикующими врачами, ни фармацевтами) и не связано с каким-либо доказанным дефицитом питания. Фактически, большинство пищевых добавок, обсуждаемых здесь, и даже тех, которые заявлены о влиянии на иммунную систему, таких как витамин С, присутствуют в пище, особенно в свежих фруктах и овощах. Затем правильная диета, здоровая и разнообразная, является первой помощью, обеспечивающей организм необходимыми элементами, аминокислотами и витаминами. Добавки могут, с другой стороны, вызывать нежелательные эффекты, связанные с использованием чрезмерных доз, или взаимодействовать с другими лекарствами, которые принимают пациенты, либо подавляя, либо повышая их эффективность и вызывая серьезные риски для здоровья. Часто нет убедительных доказательств эффективности пищевых добавок, хотя сообщалось о многих побочных эффектах, включая осложнения или неэффективность результатов других методов лечения (см. Таблица 2). Затем длительное использование добавок может вызвать несколько побочных эффектов, которые часто приводят к посещению отделения неотложной помощи и, в тяжелых случаях, к госпитализации. Только в Соединенных Штатах около 23000 обращений в отделения неотложной помощи и 2154 госпитализации ежегодно связаны с побочными эффектами, связанными с диетическими добавками [205].

Для пациентов с МДД, а также для пациентов с МДБ эти взаимодействия могут иметь особое значение, поскольку они могут происходить с лекарствами, используемыми для стандартной терапии, или с инновационными методами лечения во время клинических испытаний. Аналогичная ситуация применяется и в экстренных случаях, как при нынешней пандемии Sars-CoV-2. Фактически, лечение симптоматических пациентов с COVID-19 по-прежнему является в значительной степени эмпирическим приемом лекарств с широким спектром активности в зависимости от фазы заболевания, начиная от противовирусных и антибиотиков, перепрофилированных старых лекарств, таких как хлорохин и гидроксихлорохин, до иммунодепрессантов, моноклональных антител и низкомолекулярных гепаринов. Все эти классы терапевтических средств имеют либо низкий терапевтический индекс, либо сами по себе могут иметь высокий риск побочных эффектов, который может увеличиваться при неконтролируемых D-D и D-S взаимодействиях. Кроме того, другая проблема заключается в том, что проверка качества этих добавок не всегда так жестка, как должна быть, и они, безусловно, могут быть загрязнены, когда они приобретаются из менее контролируемых источников, например в интернете.

Осведомленность о рисках неконтролируемого использования должна быть повышена среди лиц, осуществляющих уход, и пациентов. Их следует поощрять всегда для начала обсуждать со своими клиницистами и фармацевтами, прежде чем начинать использование добавок, и получать их только из сертифицированных источников, таких как аптеки.

Использование добавок также может мешать клиническим исследованиям и тем самым влиять на результаты. Неизученные взаимодействия могут снизить эффективность инновационных методов лечения в клинических испытаниях или вызвать неожиданную токсичность. База данных об использовании пищевых добавок у пациентов с МДД и МДБ, в том числе с учетом географического распределения, была бы важна, в том числе с целью проведения надлежащим образом проведенных клинических исследований. Параллельно с этим важно учитывать, что растет понимание необходимости сосредоточения внимания на диетических потребностях пациентов с МДД. Тогда усиление активного наблюдения

может помочь выявить побочные эффекты от пищевых добавок, в то время как реестры пациентов могут помочь лучше понять использование добавок с учетом географических и культурных аспектов, соответственно [28,29].

8. Выводы

В этом обзоре подчеркивается то, что добавки могут оказать важную поддержку при дефиците питания, возникающем у пациентов с МДД, хотя дозировку и эффективность необходимо лучше установить с помощью контролируемых исследований [28 год]. Безопасность — главная забота, основанная на концепции «*primum non nocere*» (во-первых, не навреди). Следует соблюдать осторожность при правильном обсуждении с экспертами, прежде чем принимать решение о начале использования добавок. Также следует избегать приобретение добавок из неизвестных источников или через Интернет, а использовать аптеки или другие авторизованные розничные источники. В этом отношении активная роль регулирующих органов и специалистов здравоохранения помогает предоставлять правильную информацию, чтобы избежать прямого использования продуктов, которые выходят за рамки обычных путей распространения или не обеспечивают возможность проверки контроля качества или надзора [37]. Неконтролируемое употребление пищевых добавок может, по сути, представлять собой важный мешающий фактор при разработке новых методов лечения или во время исследований, направленных на перепрофилирование лекарств при МДД. Чрезвычайная пандемия COVID-19 предоставила дополнительные доказательства этой критической проблемы, о чём свидетельствует возросший спрос на пищевые добавки. Пациенты и лица, осуществляющие уход, стремятся быть защищенными, особенно в связи с очевидными трудностями в создании эффективной социальной дистанции для оказания надлежащей помощи уязвимым пациентам. Однако и в этих условиях лучшая профилактика заключается в поддержании надлежащего питания, гигиены и средств индивидуальной защиты для пациентов и/или лиц, осуществляющих уход. Хотя особое внимание уделяется МДД, соображения, поднятые в настоящем обзоре, также могут применяться к МДБ и другим редким пациентам с неромышечным и ненеромышечным синдромом.

Финансирование

Работа поддержана грантом DPP-NL для ADL на доклиническую оценку эффектов пищевых добавок при дистрофии-патиях и проведена в рамках рабочей группы по вопросам питания и питания Всемирной организацией Дюшенна (<https://www.worldduchenneday.org/category/Nutrition-in-dmd/>). Также выражается благодарность за участие DPP-NL в ОС для проекта искусственных мышц как новой платформы для тестирования эффективности новых соединений. Также признается вклад итальянского гранта PRIN 20172017FJSM9S_005 в ADL.

Заявление о конкурирующих интересах

Авторы раскрывают отсутствие конфликта интересов.

Благодарности

Не имеется.

Цитируемая литература

- [1] E. Mercuri, F. Muntoni, Muscular dystrophies, Lancet (London, England) 381 (19869) (2013) 845–860, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61897-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61897-2).
- [2] E. P. Hoffman, R. H. Brown Jr., L. M. Kunkel, Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus, Cell 51 (6) (1987) 919–928, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(87\)90579-4](https://doi.org/10.1016/0092-8674(87)90579-4).
- [3] M. Koenig, A. P. Monaco, L. M. Kunkel, The complete sequence of dystrophin predicts a rod-shaped cytoskeletal protein, Cell 53 (2) (1988) 219–228, [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(88\)90383-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(88)90383-2).
- [4] D. J. Blake, A. Weir, S. E. Newey, K. E. Davies, Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle, Physiol. Rev. 82 (2) (2002) 291–329, <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2001>.
- [5] D. J. Birnkrant, K. Bushby, C. M. Bann, S. D. Apkon, A. Blackwell, D. Brumbaugh, L. E. Case, P. R. Clemens, S. Hadjiyannakis, S. Pandya, N. Street, J. Tomezko, K. R. Wagner, L. M. Ward, D. R. Weber, Group DMDCCW, Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management, Lancet Neurol. 17 (3) (2018) 251–267, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30024-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30024-3).
- [6] D. J. Birnkrant, K. Bushby, C. M. Bann, B. A. Alman, S. D. Apkon, A. Blackwell, L. E. Case, L. Cripe, S. Hadjiyannakis, A. K. Olson, D. W. Sheehan, J. Bolen, D. R. Weber, L. M. Ward, Group DMDCCW, Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management, Lancet Neurol. 17 (4) (2018) 347–361, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30025-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30025-5).
- [7] D. J. Birnkrant, K. Bushby, C. M. Bann, S. D. Apkon, A. Blackwell, M. K. Colvin, L. Cripe, A. R. Herron, A. Kennedy, K. Kinnett, J. Naprawa, G. Noritz, J. Poysky, N. Street, C. J. Trout, D. R. Weber, L. M. Ward, Group DMDCCW, Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan, Lancet Neurol. 17 (5) (2018) 445–455, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30026-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30026-7).
- [8] M. Haas, V. Vlcek, P. Balabanov, T. Salmonson, S. Bakchine, G. Markey, M. Weise, G. Schlosser-Weber, H. Brohmann, C. P. Yerro, M. R. Mendizabal, V. Stoyanova-Beninska, H. L. Hillege, European Medicines Agency review of ataluren for the treatment of ambulant patients aged 5 years and older with Duchenne muscular dystrophy resulting from a nonsense mutation in the dystrophin gene, Neuromuscular Disorders: NMD 25 (1) (2015) 5–13, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2014.11.011>.
- [9] A. Aartsma-Rus, A. M. Krieg, FDA approves eteplirsen for duchenne muscular dystrophy: the next chapter in the eteplirsen Saga, Nucleic Acid Ther. 27 (1) (2017) 1–3, <https://doi.org/10.1089/nat.2016.0657>.
- [10] D. E. Frank, F. J. Schnell, C. Akana, et al., Increased dystrophin production with golodirsen in patients with Duchenne muscular dystrophy [published online ahead of print, 2020 Mar 5], Neurology (2020), <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000009233.08-212>, <https://doi.org/10.3148/69.4.2008.208>.
- [11] I. E. C. Verhaart, A. Aartsma-Rus, Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy, Nat. Rev. Neurol. 15 (7) (2019) 373–386, <https://doi.org/10.1038/s41582-019-0203-3>.
- [12] V. Straub, P. Balabanov, K. Bushby, et al., Stakeholder cooperation to overcome challenges in orphan medicine development: the example of Duchenne muscular dystrophy, Lancet Neurol. 15 (8) (2016) 882–890, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30035-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30035-7).
- [13] A. Heydemann, Skeletal muscle metabolism in Duchenne and Becker muscular dystrophy—implications for therapies, Nutrients 10 (6) (2018), <https://doi.org/10.3390/nu10060796>.
- [14] M. Rodriguez-Cruz, R. Sanchez, R. E. Escobar, R. Cruz-Guzman Odell, M. Lopez-Alarcon, M. Bernabe Garcia, R. Coral-Vazquez, G. Matute, A. C. Velazquez Wong, Evidence of insulin resistance and other metabolic alterations in boys with duchenne or becker muscular dystrophy, Int. J. Endocrinol. (2015) 867273, <https://doi.org/10.1155/2015/867273>.
- [15] A. V. Kuznetsov, K. Winkler, F. R. Wiedemann, P. von Bossanyi, K. Dietzmann, W. S. Kunz, Impaired mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle of the dystrophin-deficient mdx mouse, Mol. Cell. Biochem. 183 (1–2) (1998) 87–96, <https://doi.org/10.1023/a:1006868130002>.
- [16] G. M. Camerino, M. Cannone, A. Giustino, et al., Gene expression in mdx mouse muscle in relation to age and exercise: aberrant mechanical-metabolic coupling and implications for pre-clinical studies in Duchenne muscular dystrophy, Hum. Mol. Genet. 23 (21) (2014) 5720–5732, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddu287>.
- [17] T. Gamberi, T. Fiaschi, E. Valocchia, et al., Proteome analysis in dystrophic mdx mouse muscle reveals a drastic alteration of key metabolic and contractile proteins after chronic exercise and the potential modulation by antioxidant compounds, J. Proteomics 170 (2018) 43–58, <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2017.09.009>.
- [18] E. Rybalka, C. A. Timpanti, M. B. Cooke, A. D. Williams, A. Hayes, Defects in mi-tochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient skeletal

- muscles may be caused by complex I insufficiency, PLoS One 9 (12) (2014) e115763, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115763>.
- [19] S. E. Hogan, Body composition and resting energy expenditure of individuals with Duchenne and Becker muscular dystrophy, Can. J. Diet. Pract. Res. 69 (4) (2008)
- [20] C. Saure, C. Caminiti, J. Weglinski, F. de Castro Perez, S. Monges, Energy ex-penditure, body composition, and prevalence of metabolic disorders in patients with Duchenne muscular dystrophy, iabetes Metab. Syndr. 12 (2) (2018) 81-85, <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2017.08.006>.
- [21] M. Shimizu-Fujiwara, H. Komaki, E. Nakagawa, M. Mori-Yoshimura, Y. Oya, T. Fujisaki, Y. Tokita, N. Kubota, R. Shimazaki, K. Sato, T. Ishikawa, K. Goto, H. Mochizuki, S. Takanoha, K. Ogata, M. Kawai, M. Konagaya, T. Miyazaki, K. Tatara, K. Sugai, M. Sasaki, Decreased resting energy expenditure in patients with Duchenne muscular dystrophy, Brain Dev. Jpn. 34 (3) (2012) 206-212, <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.05.005>.
- [22] L. Martigne, J. Salleron, M. Mayer, J. M. Cuisset, A. Carpentier, V. Neve, V. Tiffreau, D. Guimber, F. Gottrand, Natural evolution of weight status in Duchenne muscular dystrophy: a retrospective audit, Br. J. Nutr. 105 (10) (2011) 1486-1491, <https://doi.org/10.1017/S0007114510005180>.
- [23] N. A. West, M. L. Yang, D. A. Weitzkamp, J. Andrews, F. J. Meaney, J. Oleszek, L. A. Miller, D. Matthews, C. DiGuiseppe, Patterns of growth in ambulatory males with Duchenne muscular dystrophy, J Pediatr-US. 163 (6) (2013) 1759-1763, <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.004e1751>.
- [24] M. Bernabe-Garcia, M. Rodriguez-Cruz, S. Atilano, O. D. R. Cruz-Guzman, T. Almeida-Becerril, P. C. Calder, J. Gonzalez, Body composition and body mass index in Duchenne muscular dystrophy: role of dietary intake, Muscle Nerve 59 (3) (2019) 295-302, <https://doi.org/10.1002/mus.26340>.
- [25] Z. E. Davidson, M. M. Ryan, A. J. Kornberg, K. Sinclair, A. Cairns, K. Z. Walker, H. Truby, Observations of body mass index in Duchenne muscular dystrophy: a longitudinal study, Eur. J. Clin. Nutr. 68 (8) (2014) 892-897, <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.93>.
- [26] E. Matthews, R. Brassington, T. Kuntzer, F. Jichi, A. Y. Manzur, Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy, Cochrane Database Syst. Rev. (5) (2016), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003725.pub4> CD003725.
- [27] M. Pane, I. Vasta, S. Messina, D. Sorleti, A. Aloysius, F. Sciarra, F. Mangiola, M. Kinalli, E. Ricci, E. Mercuri, Feeding problems and weight gain in Duchenne muscular dystrophy, Eur. J. Paediatr. Neurol. 10 (5-6) (2006) 231-236, <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2006.08.008>.
- [28] I. E. C. Verhaart, L. van den Engel-Hoek, M. L. Fiorotto, M. Franken-Verbeek, E. Vroom, Nutrition in Duchenne muscular dystrophy 16-18 March 2018, Zaandam, the Netherlands, workshop p. Neuromuscular Disorders: NMD 28 (8) (2018) 680-689, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2018.05.004>.
- [29] S. Salera, F. Menni, M. Moggio, S. Guez, M. Sciacco, S. Esposito, Nutritional challenges in Duchenne muscular dystrophy, Nutrients 9 (6) (2017), <https://doi.org/10.3390/nu9060594>.
- [30] Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The national academies collection: reports funded by national in-stitutes of health, in: A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. Del Valle (Eds.), Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, National Academies Press (US), National Academy of Sciences, Washington (DC), 2011, <https://doi.org/10.17226/13050>.
- [31] Institute of Medicine Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D, Calcium. The national academies collection: reports funded by national in-stitutes of health, in: A. C. Ross, C. L. Taylor, A. L. Yaktine, H. B. Del Valle (Eds.), Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, National Academies Press (US), National Academy of Sciences, Washington (DC), 2011, <https://doi.org/10.17226/13050>.
- [32] V. K. Patadia, P. Coloma, M. J. Schuemie, R. Herings, R. Gini, G. Mazzaglia, G. Picelli, C. Fornari, L. Pedersen, J. van der Lei, M. Sturkenboom, G. Trifiro, consortium E-A, Using real-world healthcare data for pharmacovigilance signal detection — the experience of the EU-ADR project, Expert Rev. Clin. Pharmacol. 8
- [33] The European Parliament and the Council of the European Union, Regulation (EU) no 1235/2010 of the European Parliament and of the Council, Off. J. Eur. Union 348 (2010) 1-16.
- [34] The European Parliament and the Council of the European Union, Regulation (EU) no 1027/2012 of the European Parliament and of the Council, Off. J. Eur. Union 316 (2012) 38-40.
- [35] F. Petitet, O. Barberan, E. Dubus, I. Ijjaali, M. Donlan, S. Ollivier,

- A. Michel, Development of an ADME and drug-drug interactions knowledge database for the acceleration of drug discovery and development, Expert Opin. Drug Discov. 1 (7) (2006) 737-751, <https://doi.org/10.1517/17460441.1.7.737>.
- [36] J. Y. Ryu, H. U. Kim, S. Y. Lee, Deep learning improves prediction of drug-drug and drug-food interactions, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 115 (18) (2018) E4304 — E4311, <https://doi.org/10.1073/pnas.1803294115>.
- [37] J. T. Dwyer, P. M. Coates, M. J. Smith, Dietary supplements: regulatory challenges and research resources, Nutrients 10 (1) (2018), <https://doi.org/10.3390/nu10010041>.
- [38] M. J. J. Ronis, K. B. Pedersen, J. Watt, Adverse effects of nutraceuticals and dietary supplements, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 58 (2018) 583-601, <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010617-052844>.
- [39] American Cancer Society, FDA Regulation of Drugs Versus Dietary Supplements, March (2015) <https://www.cancer.org/treatment/treatments-and-side-effects/complementary-and-alternative-medicine/dietary-supplements/fda-regulations.html>.
- [40] R. C. Gupta, A. Srivastava, R. Lall, Toxicity potential of nutraceuticals, Methods Mol. Biol. 1800 (2018) 367-394, https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7899-1_18.
- [41] The European Parliament and the Council of the European Union, Directive 2002/46/EC of the European parliament and of the council, Off. J. Eur. Union 183 (2002) 51-57.
- [42] S. K. Nabukera, P. A. Romitti, K. A. Campbell, F. J. Meaney, K. M. Caspers, K. D. Mathews, S. M. Sherlock, S. Puzhankara, C. Cunniff, C. M. Druschel, S. Pandya, D. J. Matthews, E. Ciafaloni, M. D. STARnet, Use of complementary and alternative medicine by males with Duchenne or Becker muscular dystrophy, J. Child Neurol. 27 (6) (2012) 734-740, <https://doi.org/10.1177/0883073811426501>.
- [43] D. Z. Samdup, R. G. Smith, S. Il Song, The use of complementary and alternative medicine in children with chronic medical conditions, Am. J. Phys. Med. Rehabil. 85 (10) (2006) 842-846, <https://doi.org/10.1097/01.phm.0000233183.17059.b9>.
- [44] K. G. Woodman, C. A. Coles, S. R. Lamande, J. D. White, Nutraceuticals and their potential to treat duchenne muscular dystrophy: separating the credible from the conjecture, Nutrients 8 (11) (2016), <https://doi.org/10.3390/nu8110713>.
- [45] M. van Putten, A. Aartsma-Rus, M. D. Grounds, J. N. Kornegay, A. Mayhew, T. H. Gillingwater, S. Takeda, M. A. Ruegg, A. De Luca, K. Nagaraju, R. Willmann, Update on standard operating procedures in preclinical research for DMD and SMA report of TREAT-NMD Alliance Workshop, Schiphol Airport, 26 April 2015, The Netherlands, J. Neuromuscul. Dis. 5 (1) (2018) 29-34, <https://doi.org/10.3233/JND-170288>.
- [46] R. Willmann, S. Possekell, J. Dubach-Powell, T. Meier, M. A. Ruegg, Mammalian animal models for Duchenne muscular dystrophy, Neuromuscular disorders: NMD 19 (4) (2009) 241-249, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2008.11.015>.
- [47] E. Blomstrand, J. Eliasson, H. K. Karlsson, R. Kohnke, Branched-chain amino acids activate key enzymes in protein synthesis after physical exercise, J. Nutr. 136 (Suppl. 1) (2006) 269S — 273S, <https://doi.org/10.1093/jn/136.1.269S>.
- [48] M. Moberg, W. Apro, B. Ekblom, G. van Hall, H. C. Holmberg, E. Blomstrand, Activation of mTORC1 by leucine is potentiated by branched-chain amino acids and even more so by essential amino acids following resistance exercise, Am. J. Physiol., Cell Physiol. 310 (11) (2016) C874-884, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00374.2015>.
- [49] R. R. Wolfe, Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? J. Int. Soc. Sports Nutr. 14 (2017) 30, <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0184-9>.
- [50] P. M. Stewart, M. Walser, D. B. Drachman, Branched-chain ketoacids reduce muscle protein degradation in Duchenne muscular dystrophy, Muscle Nerve 5 (3) (1982) 197-201, <https://doi.org/10.1002/mus.880050304>.
- [51] J. R. Mendell, R. C. Griggs, R. T. Moxley 3rd, G. M. Fenichel, M. H. Brooke, J. P. Miller, M. A. Province, W. E. Dodson, Clinical investigation in Duchenne muscular dystrophy: IV. Double-blind controlled trial of leucine, Muscle Nerve 7 (7) (1984) 535-541, <https://doi.org/10.1002/mus.880070704>.
- [52] N. P. Gannon, J. K. Schnuck, R. A. Vaughan, BCAA metabolism and insulin sensi-tivity — dysregulated by metabolic status? Mol. Nutr. Food Res. 62 (6) (2018) e1700756, <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700756>.
- [53] M. Doi, I. Yamaoka, M. Nakayama, S. Mochizuki, K. Sugahara, F. Yoshizawa, Isoleucine, a blood glucose-lowering amino acid, increases

- glucose uptake in rat skeletal muscle in the absence of increases in AMP-activated protein kinase activity, *J. Nutr.* 135 (9) (2005) 2103-2108, <https://doi.org/10.1093/jn/135.9.2103>.
- [54] J. L. Flores-Guerrero, M. C. J. Oste, L. M. Kienecker, E. G. Gruppen, J. Wolak-Dinsmore, J. D. Ottos, M. A. Connelly, S. J. L. Bakker, R. P. F. Dullaart, Plasma branched-chain amino acids and risk of incident type 2 diabetes: results from the PREVEND prospective cohort study, *J. Clin. Med.* 7 (12) (2018), <https://doi.org/10.3390/jcm7120513>.
- [55] I. Caruncho, L. Curcio, M. Pieri, F. Pica, S. Caioli, M. T. Visconti, M. Molinari, N. Canu, G. Bernardi, C. Zona, Increased levels of p70S6 phosphorylation in the G93A mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis and in valine-exposed cortical neurons in culture, *Exp. Neurol.* 226 (1) (2010) 218-230, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.08.033>.
- [56] M. Manuel, C. J. Heckman, Stronger is not always better: could a bodybuilding dietary supplement lead to ALS? *Exp. Neurol.* 228 (1) (2011) 5-8, <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2010.12.007>.
- [57] M. Holecek, Branched-chain amino acids in health and disease: metabolism, alterations in blood plasma, and as supplements, *Nutr Metab (Lond.)* 15 (2018) 33, <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0271-1>.
- [58] P. J. Van der Merwe, E. Grobbelaar, Inadvertent doping through nutritional supplements is a reality, *South Afr. J. Sport. Med.* 16 (2) (2004) 3-7, <https://doi.org/10.17159/2078-516X/2004/v16i2a180>.
- [59] L. Di Luigi, Supplements and the endocrine system in athletes, *Clin. Sports Med.* 27 (1) (2008), <https://doi.org/10.1016/j.csm.2007.09.003> 131 — ix.
- [60] P. Hafner, U. Bonati, B. Erne, M. Schmid, D. Rubino, U. Pohlman, T. Peters, E. Rutz, S. Frank, C. Neuhaus, S. Deuster, M. Gloor, O. Bieri, A. Fischmann, M. Sinnreich, N. Gueven, D. Fischer, Improved muscle function in duchenne muscular dystrophy through L-arginine and metformin: an investigator-initiated, open-label, single-center, proof-of-concept-study, *PLoS One* 11 (1) (2016) e0147634, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147634>.
- [61] E. Hanff, P. Hafner, A. Bollenbach, U. Bonati, A. A. Kayaclebi, D. Fischer, D. Tsikas, Effects of single and combined metformin and L-citrulline supplementation on L-arginine-related pathways in Becker muscular dystrophy patients: possible biochemical and clinical implications, *Amino Acids* 50 (10) (2018) 1391-1406, <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2614-7>.
- [62] E. Chaubourt, P. Fossier, G. Baux, C. Leprince, M. Israel, S. De La Porte, Nitric oxide and l-arginine cause an accumulation of utrophin at the sarcolemma: a possible compensation for dystrophin loss in Duchenne muscular dystrophy, *Neurobiol. Dis.* 6 (6) (1999) 499-507, <https://doi.org/10.1006/nbdi.1999.0256>.
- [63] V. Voisin, C. Sebrie, S. Matecki, H. Yu, B. Gillet, M. Ramonatxo, M. Israel, S. De la Porte, L-arginine improves dystrophic phenotype in mdx mice, *Neurobiol. Dis.* 20 (1) (2005) 123-130, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2005.02.010>.
- [64] P. Mantuano, F. Sanarica, E. Conte, M. G. Morgese, R. F. Capogrosso, A. Cozzoli, A. Fonzino, A. Quaranta, J. F. Rolland, M. De Bellis, G. M. Camerino, L. Trabace, A. De Luca, Effect of a long-term treatment with metformin in dystrophic mdx mice: a reconsideration of its potential clinical interest in Duchenne muscular dystrophy, *Biochem. Pharmacol.* 154 (2018) 89-103, <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2018.04.022>.
- [65] T. S. Alvares, C. M. Meirelles, Y. N. Bhamhani, V. M. Paschoalini, P. S. Gomes, L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects, *Sports Med.* (Auckland, NZ) 41 (3) (2011) 233-248, <https://doi.org/10.2165/11538590-000000000-00000>.
- [66] A. Deveaux, I. Pham, S. G. West, E. Andre, F. Lantoine-Adam, P. Bunouf, S. Sadi, D. Hermier, V. Mathe, H. Fouillet, J. F. Huneau, R. Benamouzig, F. Mariotti, L-arginine supplementation alleviates postprandial endothelial dysfunction when baseline fasting plasma arginine concentration is low: a randomized controlled trial in healthy overweight adults with cardiometabolic risk factors, *J. Nutr.* 146 (7) (2016) 1330-1340, <https://doi.org/10.3945/jn.115.227959>.
- [67] A. Shao, J. N. Hathcock, Risk assessment for the amino acids taurine, L-glutamine and L-arginine, *Regul. Toxicol. Pharmacol.*: RTP 50 (3) (2008) 376-399, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2008.01.004>.
- [68] H. A. Oketch-Rabah, A. L. Roe, B. J. Gurley, J. C. Griñó, The importance of quality specifications in safety assessments of amino acids: the cases of L-tryptophan and L-citrulline, *J. Nutr.* 146 (12) (2016) 2643S — 2651S, <https://doi.org/10.3945/jn.115.227280>.
- [69] G. K. Grimble, Adverse gastrointestinal effects of arginine
- and related amino acids, *J. Nutr.* 137 (6 Suppl 2) (2007) 1693S — 1701S, <https://doi.org/10.1093/jn/137.6.1693S>.
- [70] J. Guridi, C. Borgatello, O. U. Scrimen, Arginine NO-independent effects on hemodynamics, *Eur. J. Pharmacol.* 729 (2014) 138-143, <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.01.070>.
- [71] T. Nakaki, K. Hishikawa, H. Suzuki, T. Saruta, R. Kato, L-arginine-induced hypo-tension, *Lancet (London, England)* 336 (8716) (1990) 696, [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92196-o](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92196-o).
- [72] S. Vasdev, V. Gill, Tantihypertensive effect of arginine, *Int. J. Angiol.* 17 (1) (2008) 7-22, <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278274>.
- [73] F. Massara, S. Martelli, E. Cagliero, F. Camanni, G. M. Molinatti, The hypophosphatemic and hyperkalemic effect of arginine in man, *J. Endocrinol. Invest.* 3 (2) (1980) 177-180, <https://doi.org/10.1007/bf03348247>.
- [74] A. Cremades, J. Del Rio-Garcia, A. Lambertos, C. Lopez-Garcia, R. Penafiel, Tissue-specific regulation of potassium homeostasis by high doses of cationic amino acids, *SpringerPlus* 5 (2016) 616, <https://doi.org/10.1186/s4064-016-2224-3>.
- [75] S. Martin, K. Desai, The effects of oral arginine on its metabolic pathways in Sprague-Dawley rats, *Br. J. Nutr.* 123 (2) (2020) 135-148, <https://doi.org/10.1017/S0007114519002691>.
- [76] G. D. Thomas, Functional muscle ischemia in Duchenne and Becker muscular dystrophy, *Front. Physiol.* 4 (2013) 381, <https://doi.org/10.3389/fphys.2013.00381>.
- [77] J. M. Prosser, N. Majlesi, G. M. Chan, D. Olsen, R. S. Hoffman, L. S. Nelson, Adverse effects associated with arginine alpha-ketoglutarate containing supplements, *Hum. Exp. Toxicol.* 28 (5) (2009) 259-262, <https://doi.org/10.1177/0960327109104498>.
- [78] R. Hankard, N. Maura, D. Hammond, M. Haymond, D. Darmaun, Is glutamine a «conditionally essential» amino acid in Duchenne muscular dystrophy? *Clin. Nutr. (Edinburgh, Scotland)* 18 (6) (1999) 365-369, [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(99\)80017-x](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(99)80017-x).
- [79] V. Cruzat, M. Macedo Roger, K. Noel Keane, R. Curi, P. Newsholme, Glutamine: metabolism and immune function, supplementation and clinical translation, *Nutrients* 10 (11) (2018), <https://doi.org/10.3390/nu10111564>.
- [80] D. M. Esclar, G. Buyse, E. Henricson, R. Leshner, J. Florence, J. Mayhew, C. Tesi-Rocha, K. Gorni, L. Pasquali, K. M. Patel, R. McCarter, J. Huang, T. Mayhew, T. Bertorini, J. Carlo, A. M. Connolly, P. R. Clemens, N. Goemans, S. T. Iannaccone, M. Igarashi, Y. Nevo, A. Pestronk, S. H. Subramony, V. V. Vedanarayanan, H. Wessel, C. Group, CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy, *Ann. Neurol.* 58 (1) (2005) 151-155, <https://doi.org/10.1002/ana.20523>.
- [81] E. Mok, G. Letellier, J. M. Cuisset, A. Denjean, F. Gottrand, C. Alberti, R. Hankard, Lack of functional benefit with glutamine versus placebo in Duchenne muscular dystrophy: a randomized crossover trial, *PLoS One* 4 (5) (2009) e5448, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005448>.
- [82] E. Mok, C. Eleouet-Da Violante, C. Daubrosse, F. Gottrand, O. Rigal, J. E. Fontan, J. M. Cuisset, J. Guilhot, R. Hankard, Oral glutamine and amino acid supplementation inhibit whole-body protein degradation in children with Duchenne muscular dystrophy, *Am. J. Clin. Nutr.* 83 (4) (2006) 823-828, <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.4.823>.
- [83] G. Letellier, E. Mok, C. Alberti, A. De Luca, F. Gottrand, J. M. Cuisset, A. Denjean, D. Darmaun, R. Hankard, Effect of glutamine on glucose metabolism in children with Duchenne muscular dystrophy, *Clin. Nutr.* 32 (3) (2013) 386-390, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.08.019>.
- [84] S. Martello, M. Felli, M. Chiarotti, Survey of nutritional supplements for selected illegal anabolic steroids and ephedrine using LC-MS/MS and GC-MS methods, respectively, *Food Addit. Contam.* 24 (3) (2007) 258-265, <https://doi.org/10.1080/02652030601013729>.
- [85] A. M. Persky, G. A. Brazeau, Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate, *Pharmacol. Rev.* 53 (2001) 161-176.
- [86] A. C. Passaquin, M. Renard, L. Kay, C. Challet, A. Mokhtarian, T. Wallimann, U. T. Ruegg, Creatine supplementation reduces skeletal muscle degeneration and enhances mitochondrial function in mdx mice, *Neuromuscular disorders: NMD* 12 (2) (2002) 174-182, [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(01\)00273-5](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(01)00273-5).
- [87] M. Louis, J. M. Raymackers, H. Debaix, J. Lebacq, M. Francaux, Effect of creatine supplementation on skeletal muscle of mdx mice, *Muscle Nerve* 29 (5) (2004) 687-692, <https://doi.org/10.1002/mus.20014>.

- [88] E. T. Payne, N. Yasuda, J. M. Bourgeois, M. C. Devries, M. C. Rodriguez, J. Yousuf, M. A. Tarnopolsky, Nutritional therapy improves function and complements cor-ticosteroid intervention in mdx mice, Muscle Nerve 33 (1) (2006) 66-77, <https://doi.org/10.1002/mus.20436>.
- [89] A. De Luca, S. Pierro, A. Liantonio, M. Cetrone, C. Camerino, B. Fraysse, M. Mirabella, S. Servidei, U. T. Ruegg, D. Conte Camerino, Enhanced dystrophic progression in mdx mice by exercise and beneficial effects of taurine and insulin-like growth factor-1, J. Pharmacol. Exp. Ther. 304 (1) (2003) 453-463, <https://doi.org/10.1124/jpet.102.041343>.
- [90] B. Banerjee, U. Sharma, K. Balasubramanian, M. Kalaivani, V. Kalra, N. R. Jagannathan, 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 28 (5) (2010) 698-707, <https://doi.org/10.1016/j.mri.2010.03.008>.
- [91] S. Felber, D. Skladal, M. Wyss, C. Kremsner, A. Koller, W. Sperl, Oral creatine supplementation in Duchenne muscular dystrophy: a clinical and 31P magnetic resonance spectroscopy study, Neurol. Res. 22 (2) (2000) 145-150, <https://doi.org/10.1080/01616412.2000.11741051>.
- [92] M. A. Tarnopolsky, D. J. Mahoney, J. Vajsar, C. Rodriguez, T. J. Doherty, B. D. Roy, D. Biggar, Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy, Neurology 62 (10) (2004) 1771-1777, <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000125178.18862.9d>.
- [93] M. C. Walter, H. Lochmuller, P. Reilich, T. Klopstock, R. Huber, M. Hartard, M. Hennig, D. Pongratz, W. Muller-Felber, Creatine monohydrate in muscular dystrophies: a double-blind, placebo-controlled clinical study, Neurology 54 (9) (2000) 1848-1850, <https://doi.org/10.1212/wnl.54.9.1848>.
- [94] M. S. Juhn, M. Tarnopolsky, Potential side effects of oral creatine supplementation: a critical review, Clin. J. Sport. Med. 8 (4) (1998) 298-304, <https://doi.org/10.1097/00004275-199810000-00007>.
- [95] D. G. Candow, S. C. Forbes, P. D. Chilibeck, S. M. Cornish, J. Antonio, R. B. Kreider, Variables influencing the effectiveness of creatine supplementation as a therapeautic intervention for Sarcopenia, Front. Nutr. 6 (2019) 124, <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00124>.
- [96] B. Taner, O. Aysim, U. Abdulkadir, The effects of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function, NDT Plus 4 (1) (2011) 23-24, <https://doi.org/10.1093/ndtplus/sfq177>.
- [97] W. M. Yoshizumi, C. Tsourounis, Effects of creatine supplementation on renal function, J. Herb. Pharmacother. 4 (1) (2004) 1-7.
- [98] G. S. Pazhayattil, A. C. Shirali, Drug-induced impairment of renal function, Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis. 7 (2014) 457-468, <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S39747> Published 2014 Dec 12.
- [99] C. L. Wu, C. C. Chang, C. T. Kor, et al., Hydroxychloroquine use and risk of CKD in patients with rheumatoid arthritis, Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 13 (5) (2018) 702-709, <https://doi.org/10.2215/CJN.11781017>.
- [100] T. Smith, J. Bushek, T. Prosser, COVID-19 Drug Therapy — Potential Options 12 (2020).
- [101] A. De Luca, S. Pierro, D. C. Camerino, Taurine: the appeal of a safe amino acid for skeletal muscle disorders, J. Transl. Med. 13 (2015) 243, <https://doi.org/10.1186/s12967-015-0610-1>.
- [102] A. De Luca, S. Pierro, A. Liantonio, M. Cetrone, C. Camerino, S. Simonetti, F. Papadia, D. C. Camerino, Alteration of excitation-contraction coupling mechanism in extensor digitorum longus muscle fibres of dystrophic mdx mouse and potential efficacy of taurine, Br. J. Pharmacol. 132 (5) (2001) 1047-1054, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703907>.
- [103] R. F. Capogrosso, A. Cozzoli, P. Mantuano, G. M. Camerino, A. M. Massari, V. T. Sbendorio, M. De Bellis, R. Tamma, A. Giustino, B. Nico, M. Montagnani, A. De Luca, Assessment of resveratrol, apocynin and taurine on mechanical-metabolic uncoupling and oxidative stress in a mouse model of duchenne muscular dystrophy: a comparison with the gold standard, alpha-methyl prednisolone, Pharmacol. Res. 106 (2016) 101-113, <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.016>.
- [104] A. Mele, P. Mantuano, M. De Bellis, F. Rana, F. Sanarica, E. Conte, M. G. Morgese, M. Bove, J. F. Rolland, R. F. Capogrosso, S. Pierro, G. M. Camerino, L. Trabace, A. De Luca, A long-term treatment with taurine prevents cardiac dysfunction in mdx mice, Transl. Res. 204 (2019) 82-99, <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2018.09.004>.
- [105] A. Cozzoli, J. F. Rolland, R. F. Capogrosso, V. T. Sbendorio, V. Longo, S. Simonetti, B. Nico, A. De Luca, 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. 37 (3) (2011) 243-256, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01106.x>.
- [106] A. El Idrissi, E. Okeke, X. Yan, F. Sidime, L. S. Neuwirth, Taurine regulation of blood pressure and vasoactivity, Adv. Exp. Med. Biol. 775 (2013) 407-425, https://doi.org/10.1007/978-1-4614-6130-2_31.
- [107] H. Matsuda, K. Kinoshita, A. Sumida, K. Takahashi, S. Fukuen, T. Fukuda, K. Takahashi, I. Yamamoto, J. Azuma, Taurine modulates induction of cytochrome P4503A4 mRNA by rifampicin in the HepG2 cell line, Biochim. Biophys. Acta 1593 (1) (2002) 93-98, [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(02\)00345-2](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(02)00345-2).
- [108] M. S. Mozaffari, N. Miyata, S. W. Schaffer, Effects of taurine and enalapril on kidney function of the hypertensive glucose-intolerant rat, Am. J. Hypertens. 16 (8) (2003) 673-680, [https://doi.org/10.1016/s0895-7061\(03\)00915-4](https://doi.org/10.1016/s0895-7061(03)00915-4).
- [109] S. M. Seifert, J. L. Schaechter, E. R. Hershorn, S. E. Lipshultz, Health effects of energy drinks on children, adolescents, and young adults, Pediatrics 127 (3) (2011) 511-528, <https://doi.org/10.1542/peds.2009-3592>.
- [110] N. P. Evans, J. A. Call, J. Bassaganya-Riera, J. L. Robertson, R. W. Grange, Green tea extract decreases muscle pathology and NF-kappaB immunostaining in re-generating muscle fibers of mdx mice, Clin. Nutr. 29 (3) (2010) 391-398, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.10.001>.
- [111] Y. Nakae, O. M. Dorchies, P. J. Stoward, B. F. Zimmermann, C. Ritter, U. T. Ruegg, Quantitative evaluation of the beneficial effects in the mdx mouse of epigallocatechin gallate, an antioxidant polyphenol from green tea, Histochem. Cell Biol. 137 (6) (2012) 811-827, <https://doi.org/10.1007/s00418-012-0926-3>.
- [112] T. M. Buetler, M. Renard, E. A. Offord, H. Schneider, U. T. Ruegg, Green tea extract decreases muscle necrosis in mdx mice and protects against reactive oxygen species, Am. J. Clin. Nutr. 75 (4) (2002) 749-753, <https://doi.org/10.1093/ajcn/75.4.749>.
- [113] O. M. Dorchies, S. Wagner, O. Vuadens, K. Waldhauser, T. M. Buetler, P. Kucera, U. T. Ruegg, Green tea extract and its major polyphenol (-)-epigallocatechin gallate improve muscle function in a mouse model for Duchenne muscular dystrophy, Am. J. Physiol., Cell Physiol. 290 (2) (2006) C616-625, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00425.2005>.
- [114] M. M. Qureshi, W. C. McClure, N. L. Arevalo, et al., The dietary supplement pro-tandim decreases plasma osteopontin and improves markers of oxidative stress in muscular dystrophy mdx mice, J. Diet. Suppl. 7 (2) (2010) 159-178, <https://doi.org/10.3109/19390211.2010.482041>.
- [115] C. Doepler, K. Franke, E. Myers, J. J. Goldberger, H. R. Lieberman, C. O'Brien, J. Peck, M. Tenenbein, C. Weaver, D. Wikoff, Key findings and implications of a recent systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children, Nutrients 10 (10) (2018), <https://doi.org/10.3390/nu10101536>.
- [116] B. Marx, E. Scuvee, J. Scuvee-Moreau, V. Seutin, F. Jouret, [Mechanisms of caf-feine-induced diuresis], Medecine sciences: M/S 32 (5) (2016) 485-490, <https://doi.org/10.1051/medsci/20163205015>.
- [117] F. S. Fan, Iron deficiency anemia due to excessive green tea drinking, Clin. Case Rep. 4 (11) (2016) 1053-1056, <https://doi.org/10.1002/ccr3.707>.
- [118] H. A. El-Bakry, G. El-Sherif, R. M. Rostom, Therapeutic dose of green tea extract provokes liver damage and exacerbates paracetamol-induced hepatotoxicity in rats through oxidative stress and caspase 3-dependent apoptosis, Biomed. Pharmacother. 96 (2017) 798-811, <https://doi.org/10.1016/j.bioph.2017.10.055>.
- [119] Z. Yu, H. Samavat, A. M. Dostal, R. Wang, C. J. Torkelson, C. S. Yang, L. M. Butler, T. W. Kensler, A. H. Wu, M. S. Kurzer, J. M. Yuan, Effect of green tea supplements on liver enzyme elevation: results from a randomized intervention study in the United States, Cancer Prev. Res. Phila. (Phila) 10 (10) (2017) 571-579, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-17-0160>.
- [120] T. Satoh, H. Fujisawa, A. Nakamura, N. Takahashi, K. Watanabe, Inhibitory effects of eight green tea catechins on cytochrome P4501A2, 2C9, 2D6, and 3A4 activities, J. Pharm. Pharm. Sci. 19 (2) (2016) 188-197, <https://doi.org/10.18433/J3MS5C>.
- [121] M. Kissei, T. Itoh, T. Narawa, Effect of epigallocatechin gallate on drug transport mediated by the proton-coupled folate transporter, Drug Metab. Pharmacokinet. 29 (5) (2014) 367-372, <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-14-rg-015>.
- [122] S. Veeranki, S. C. Tyagi, Defective homocysteine metabolism: potential implications for skeletal muscle malfunction, Int. J. Mol. Sci. 14 (7) (2013) 15074-15091, <https://doi.org/10.3390/ijms140715074>.
- [123] J. P. Werba, S. Misaka, M. G. Giroli, K. Shimomura, M. Amato,

- N. Simonelli, L. Vigo, E. Tremoli, Update of green tea interactions with cardiovascular drugs and putative mechanisms, *J. Food Drug Anal.* 26 (2S) (2018) S72 — S77, <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.01.008>.
- [124] T. Kiss, Z. Timár, A. Szabó, et al., Effect of green tea on the gastrointestinal absorption of amoxicillin in rats, *BMC Pharmacol. Toxicol.* 20 (1) (2019) 54, <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0332-8> Published 2019 Aug 30.
- [125] L. S. Lee, A. S. Andrade, C. Flexner, Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects, *Clin. Infect. Dis.* 43 (8) (2006) 1052-1059, <https://doi.org/10.1086/507894>.
- [126] J. Jodoin, M. Demeule, R. Beliveau, Inhibition of the multidrug resistance P-glycoprotein activity by green tea polyphenols, *Biochim. Biophys. Acta* 1542 (1-3) (2002) 149-159, [https://doi.org/10.1016/s0167-4889\(01\)00175-6](https://doi.org/10.1016/s0167-4889(01)00175-6).
- [127] H. Lu, X. Meng, C. Li, S. Sang, C. Patten, S. Sheng, J. Hong, N. Bai, B. Winnik, C. T. Ho, C. S. Yang, Glucuronides of tea catechins: enzymology of biosynthesis and biological activities, *Drug Metab. Dispos.* 31 (4) (2003) 452-461, <https://doi.org/10.1124/dmd.31.4.452>.
- [128] B. Wu, K. Kulkarni, S. Basu, S. Zhang, M. Hu, First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics, *J. Pharm. Sci.* 100 (9) (2011) 3655-3681, <https://doi.org/10.1002/jps.22568>.
- [129] R. Kong, O. L. Laskin, D. Kaushik, F. Jin, J. Ma, J. McIntosh, M. Souza, N. Almstead, Ataluren pharmacokinetics in healthy Japanese and Caucasian subjects, *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 8 (2) (2019) 172-178, <https://doi.org/10.1002/cptd.645>.
- [130] W. Y. Han, F. J. Zhao, Y. Z. Shi, L. F. Ma, J. Y. Ruan, Scale and causes of lead contamination in Chinese tea, *Environ. Pollut.* 139 (1) (2006) 125-132, <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.04.025>.
- [131] A. M. Abd El-Aty, J. H. Choi, M. M. Rahman, S. W. Kim, A. Tosun, J. H. Shim, Residues and contaminants in tea and tea infusions: a review, *Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 31 (11) (2014) 1794-1804, <https://doi.org/10.1080/19440049.2014.958575>.
- [132] J. Brzezicha-Cirocka, M. Grembecka, P. Szefer, Monitoring of essential and heavy metals in green tea from different geographical origins, *Environ. Monit. Assess.* 188 (3) (2016) 183, <https://doi.org/10.1007/s10661-016-5157-y>.
- [133] R. V. Machado, A. F. Mauricio, A. P. Taniguti, R. Ferretti, H. S. Neto, M. J. Marques, Eicosapentaenoic acid decreases TNF-alpha and protects dystrophic muscles of mdx mice from degeneration, *J. Neuroimmunol.* 232 (1-2) (2011) 145-150, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.10.032>.
- [134] S. C. Carvalho, L. M. Apolinario, S. M. Matheus, H. Santo Neto, M. J. Marques, 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.* 264 (1-2) (2013) 41-47, <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.09.007>.
- [135] M. Rodriguez-Cruz, S. Atilano-Miguel, L. Barbosa-Cortes, M. Bernabe-Garcia, T. Almeida-Becerril, A. Cardenas-Conejo, O. Del Rocio Cruz-Guzman, J. Maldonado-Hernandez, Evidence of muscle loss delay and improvement of hyperinsulinemia and insulin resistance in Duchenne muscular dystrophy supplemented with omega-3 fatty acids: a randomized study, *Clin. Nutr.* 38 (5) (2019) 2087-2097, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.10.017>.
- [136] N. D. Riediger, R. A. Othman, M. Suh, M. H. Moghadasian, A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease, *J. Am. Diet. Assoc.* 109 (4) (2009) 668-679, <https://doi.org/10.1016/j.jada.2008.12.022>.
- [137] C. Westphal, A. Konkel, W. H. Schunck, Cytochrome p450 enzymes in the biotransformation of polyunsaturated fatty acids and their role in cardiovascular disease, *Adv. Exp. Med. Biol.* 851 (2015) 151-187, https://doi.org/10.1007/978-3-319-16009-2_6.
- [138] M. S. Buckley, A. D. Goff, W. E. Knapp, Fish oil interaction with warfarin, *Ann. Pharmacother.* 38 (1) (2004) 50-52, <https://doi.org/10.1345/aph.1D007>.
- [139] A. Fappi, J. C. Neves, K. A. Kawasaki, et al., Omega-3 multiple effects increasing glucocorticoid-induced muscle atrophy: autophagic, AMPK and UPS mechanisms, *Physiol. Rep.* 7 (1) (2019) e13966, <https://doi.org/10.14814/phy2.13966>.
- [140] H. E. Bays, Safety considerations with omega-3 fatty acid therapy, *Am. J. Cardiol.* 99 (6A) (2007) 35C — 43C, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.11.020>.
- [141] M. N. Jacobs, D. Santillo, P. A. Johnston, C. L. Wyatt, M. C. French, Organochlorine residues in fish oil dietary supplements: comparison with industrial grade oils, *Chemosphere* 37 (9-12) (1998) 1709-1721, [https://doi.org/10.1016/s0045-6535\(98\)00236-7](https://doi.org/10.1016/s0045-6535(98)00236-7).
- [142] K. Lane, E. Derbyshire, W. Li, C. Brennan, Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54 (5) (2014) 572-579, <https://doi.org/10.1080/10408398.2011.596292>.
- [143] J. L. Buckner, S. A. Bowden, J. D. Mahan, Optimizing bone health in Duchenne muscular dystrophy, *Int. J. Endocrinol.* 2015 (2015) 928385, <https://doi.org/10.1155/2015/928385>.
- [144] J. R. Goldsmith, Vitamin d as an immunomodulator: risks with deficiencies and benefits of supplementation, *Healthcare (Basel)* 3 (2) (2015) 219-232, <https://doi.org/10.3390/healthcare3020219> Published 2015 Apr 14.
- [145] P. Koutkia, T. C. Chen, M. F. Holick, Vitamin D intoxication associated with an over-the-counter supplement, *N. Engl. J. Med.* 345 (1) (2001) 66-67, <https://doi.org/10.1056/NEJM200107053450115>.
- [146] C. von Restorff, H. A. Bischoff-Ferrari, R. Theiler, High-dose oral vitamin D3 supplementation in rheumatology patients with severe vitamin D3 deficiency, *Bone* 45 (4) (2009) 747-749, <https://doi.org/10.1016/j.bone.2009.06.012>.
- [147] G. Jones, D. E. Prosser, M. Kaufmann, Cytochrome P450-mediated metabolism of vitamin d, *J. Lipid Res.* 55 (1) (2014) 13-31, <https://doi.org/10.1194/jlr.R031534>.
- [148] F. Hosseinpour, M. Ellfolk, M. Norlin, K. Wikvall, Phenobarbital suppresses vitamin D325-hydroxylase expression: a potential new mechanism for drug-induced osteomalacia, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 357 (3) (2007) 603-607, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.03.177>.
- [149] G. K. Schwalfenberg, S. J. Genuis, Vitamin d, essential minerals, and toxic elements: exploring interactions between nutrients and toxicants in clinical medicine, *TheScientificWorldJournal* 2015 (2015) 318595, <https://doi.org/10.1155/2015/318595>.
- [150] R. Sebori, A. Kuno, R. Hosoda, T. Hayashi, Y. Horio, Resveratrol decreases oxidative stress by restoring mitophagy and improves the pathophysiology of dys-trophin-deficient mdx mice, *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2018 (2018) 9179270,, <https://doi.org/10.1155/2018/9179270>.
- [151] V. Ljubicic, M. Burt, J. A. Lunde, B. J. Jasmin, Resveratrol induces expression of the slow, oxidative phenotype in mdx mouse muscle together with enhanced activity of the SIRT1-PGC-1alpha axis, *Am. J. Physiol., Cell Physiol.* 307 (1) (2014) C66-82, <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00357.2013>.
- [152] Y. Pan, C. Chen, Y. Shen, et al., Curcumin alleviates dystrophic muscle pathology in mdx mice, *Mol. Cells* 25 (4) (2008) 531-537.
- [153] W. J. Durham, S. Arbogast, E. Gerken, Y. P. Li, M. B. Reid, Progressive nuclear factor-kappaB activation resistant to inhibition by contraction and curcumin in mdx mice, *Muscle Nerve* 34 (3) (2006) 298-303, <https://doi.org/10.1002/mus.20579>.
- [154] B. Piver, F. Berthou, Y. Dreano, D. Lucas, Inhibition of CYP3A, CYP1A and CYP2E1 activities by resveratrol and other non volatile red wine components, *Toxicol. Lett.* 125 (1-3) (2001) 83-91, [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(01\)00418-0](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(01)00418-0).
- [155] H. H. Chow, L. L. Garland, C. H. Hsu, D. R. Vining, W. M. Chew, J. A. Miller, M. Perloff, J. A. Crowell, D. S. Alberts, Resveratrol modulates drug- and carcinogen-metabolizing enzymes in a healthy volunteer study, *Cancer Prev. Res. Phila. (Phila)* 3 (9) (2010) 1168-1175, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0155>.
- [156] P. Detampel, M. Beck, S. Krahenbuhl, J. Huwyler, Drug interaction potential of resveratrol, *Drug Metab. Rev.* 44 (3) (2012) 253-265, <https://doi.org/10.3109/03602532.2012.700715>.
- [157] A. Walubo, The role of cytochrome P450 in antiretroviral drug interactions, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 3 (4) (2007) 583-598, <https://doi.org/10.1517/17425225.3.4.583>.
- [158] D. Park, H. Jeong, M. N. Lee, A. Koh, O. Kwon, Y. R. Yang, J. Noh, P. G. Suh, H. Park, S. H. Ryu, Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition, *Sci. Rep.* 6 (2016) 21772, <https://doi.org/ARTN2177210.1038/srep21772>.
- [159] N. Shimizu, N. Yoshikawa, N. Ito, T. Maruyama, Y. Suzuki, S. Takeda, J. Nakae, Y. Tagata, S. Nishitani, K. Takehana, M. Sano, K. Fukuda, M. Suematsu, C. Morimoto, H. Tanaka, Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle, *Cell Metab.* 13 (2) (2011) 170-182, <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.001>.
- [160] V. Risson, L. Mazelin, M. Roceri, H. Sanchez, V. Moncollin,

- C. Corneloup, H. Richard-Bulteau, A. Vignaud, D. Baas, A. Defour, D. Freyssenet, J. F. Tanti, Y. Le-Marchand-Brustel, B. Ferrier, A. Convard-Duplany, K. Romanino, S. Bauche, D. Hantai, M. Mueller, S. C. Kozma, G. Thomas, M. A. Ruegg, A. Ferry, M. Pende, X. Bigard, N. Koulmann, L. Schaeffer, Y. G. Gangloff, Muscle inactivation of mTOR causes metabolic and dystrophin defects leading to severe myopathy, *J. Cell Biol.* 187 (6) (2009) 859-874, <https://doi.org/10.1083/jcb.200903131>.
- [161] B. B. Aggarwal, K. B. Harikumar, Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases, *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 41 (1) (2009) 40-59, <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2008.06.010>.
- [162] R. A. Sharma, S. A. Euden, S. L. Platton, et al., Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance, *Clin. Cancer Res.* 10 (20) (2004) 6847-6854, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-0744>.
- [163] R. E. Carroll, R. V. Benya, D. K. Turgeon, et al., Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia [published correction appears in *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012 Dec;5 (12):1407. Dosage error in article text], *Cancer Prev Res. Phila. (Phila)* 4 (3) (2011) 354-364, <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0098>.
- [164] B. Y. Chen, C. H. Kuo, Y. C. Liu, L. Y. Ye, J. H. Chen, C. J. Shieh, Ultrasonic-assisted extraction of the botanical dietary supplement resveratrol and other constituents of *Polygonum cuspidatum*, *J. Nat. Prod.* 75 (10) (2012) 1810-1813, <https://doi.org/10.1021/np300392n>.
- [165] S. Dhakal, K. Chao, W. Schmidt, J. Qin, M. Kim, D. Chan, Evaluation of turmeric powder adulterated with metanil yellow using FT-Raman and FT-IR spectroscopy, *Foods* 5 (2) (2016) 36, <https://doi.org/10.3390/foods5020036> Published 2016 May 17.
- [166] K. Gleason, J. P. Shine, N. Shobnam, et al., Contaminated turmeric is a potential source of lead exposure for children in rural Bangladesh, *J. Environ. Public Health* 2014 (2014) 730636, <https://doi.org/10.1155/2014/730636>.
- [167] J. E. Forsyth, S. Nurunnahar, S. S. Islam, et al., Turmeric means «yellow» in Bengali: lead chromate pigments added to turmeric threaten public health across Bangladesh, *Environ. Res.* 179 (Pt A) (2019) 108722, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.108722>.
- [168] J. R. Terrill, H. G. Radley-Crabb, M. D. Grounds, P. G. Arthur, N-Acetylcysteine treatment of dystrophic mdx mice results in protein thiol modifications and inhibition of exercise induced myofibre necrosis, *Neuromuscular disorders: NMD* 22 (5) (2012) 427-434, <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2011.11.007>.
- [169] R. de Senzí Moraes Pinto, R. Ferretti, L. H. Moraes, H. S. Neto, M. J. Marques, Minatel E. N-Acetylcysteine treatment reduces TNF-alpha levels and myonecrosis in diaphragm muscle of mdx mice, *Clin. Nutr.* 32 (3) (2013) 472-475, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.001>.
- [170] N. P. Whitehead, C. Pham, O. L. Gervasio, D. G. Allen, N-Acetylcysteine ameliorates skeletal muscle pathophysiology in mdx mice, *J. Physiol. (Lond.)* 586 (7) (2008) 2003-2014, <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.148338>.
- [171] J. R. Terrill, G. J. Pinniger, J. A. Graves, M. D. Grounds, P. G. Arthur, Increasing taurine intake and taurine synthesis improves skeletal muscle function in the mdx mouse model for Duchenne muscular dystrophy, *J. Physiol. (Lond.)* 594 (11) (2016) 3095-3110, <https://doi.org/10.1113/JP271418>.
- [172] L. H. Moraes, R. C. Bollineli, D. S. Mizobuti, R. Silveira Ldos, M. J. Marques, E. Minatel, Effect of N-Acetylcysteine plus deferoxamine on oxidative stress and inflammation in dystrophic muscle cells, *Redox Rep.: Commun. Free Radic. Res.* 20 (3) (2015) 109-115, <https://doi.org/10.1179/1351000214Y.0000000112>.
- [173] A. Garozzo, G. Tempera, D. Ungheri, R. Timpanaro, A. Castro, N-acetylcysteine synergizes with oseltamivir in protecting mice from lethal influenza infection, *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 20 (2) (2007) 349-354, <https://doi.org/10.1177/039463200702000215>.
- [174] M. F. McCarty, J. J. DiNicolantonio, Nutraceuticals have potential for boosting the type 1 interferon response to RNA viruses including influenza and coronavirus [published online ahead of print, 2020 Feb12], *Prog. Cardiovasc. Dis.* (2020), <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.02.007> S0033-0620 (20) 30037-2.
- [175] S. De Flora, C. Grassi, L. Carati, Attenuation of influenza-like symptomatology and improvement of cell-mediated immunity with long-term N-Acetylcysteine treatment, *Eur. Respir. J.* 10 (7) (1997) 1535-1541, <https://doi.org/10.5664/jcsm.6462>.
- [176] L. Pendyala, P. J. Creaven, Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of N-acetylcysteine, a potential chemopreventive agent during a phase I trial, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 4 (3) (1995) 245-251.
- [177] A. Childs, C. Jacobs, T. Kaminski, B. Halliwell, C. Leeuwenburgh, Supplementation with vitamin C and N-acetyl-cysteine increases oxidative stress in humans after an acute muscle injury induced by eccentric exercise, *Free Radic. Biol. Med.* 31 (6) (2001) 745-753, [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(01\)00640-2](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(01)00640-2).
- [178] G. J. Pinniger, J. R. Terrill, E. B. Assan, M. D. Grounds, P. G. Arthur, Pre-clinical evaluation of N-acetylcysteine reveals side effects in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy, *J. Physiol.* 595 (23) (2017) 7093-7107, <https://doi.org/10.1113/JP274229>.
- [179] C. F. Spurney, C. T. Rocha, E. Henricson, J. Florence, J. Mayhew, K. Gorni, L. Pasquali, A. Pestronk, G. R. Martin, F. Hu, L. Nie, A. M. Connolly, D. M. Escolar, Cooperative International Neuromuscular Research Group I. CINRG pilot trial of coenzyme Q10 in steroid-treated duchenne muscular dystrophy, *Muscle Nerve* 44 (2) (2011) 174-178, <https://doi.org/10.1002/mus.22047>.
- [180] K. Folkers, R. Simonsen, Two successful double-blind trials with coenzyme Q10 (vitamin Q10) on muscular dystrophies and neurogenic atrophies, *Biochim. Biophys. Acta* 1271 (1) (1995) 281-286, [https://doi.org/10.1016/0925-4439\(95\)00040-b](https://doi.org/10.1016/0925-4439(95)00040-b).
- [181] K. Folkers, J. Wolaniuk, R. Simonsen, M. Morishita, S. Vadhanavikit, Biochemical rationale and the cardiac response of patients with muscle disease to therapy with coenzyme Q10, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 82 (13) (1985) 4513-4516, <https://doi.org/10.1073/pnas.82.13.4513>.
- [182] F. Salehi, A. Zeinaloo, H. R. Riasi, A. S. Shamloo, Effectiveness of Coenzyme Q10 on echocardiographic parameters of patients with Duchenne muscular dystrophy, *Electron. Physician* 9 (3) (2017) 3896-3904, <https://doi.org/10.19082/3896>.
- [183] Phase III Study of Idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) — <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01027884>.
- [184] G. M. Buyse, T. Voit, U. Schara, et al., Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial, *Lancet* 385 (9979) (2015) 1748-1757, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60025-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60025-3).
- [185] R. Tabrizi, M. Akbari, N. Sharifi, K. B. Lankarani, M. Moosazadeh, F. Kolahdooz, M. Taghizadeh, Z. Asemi, The effects of coenzyme Q10 supplementation on blood pressures among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *High Blood Press. Cardiovasc. Prev.* 25 (1) (2018) 41-50, <https://doi.org/10.1007/s40292-018-0247-2>.
- [186] Y. Hibaoui, J. Reutener-Patte, O. Patthey-Vuadens, U. T. Ruegg, O. M. Dorches, Melatonin improves muscle function of the dystrophic mdx5Cv mouse, a model for Duchenne muscular dystrophy, *J. Pineal Res.* 51 (2) (2011) 163-171, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2011.00871.x>.
- [187] M. Chahbouni, G. Escames, C. Venegas, et al., Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy, *J. Pineal Res.* 48 (3) (2010) 282-289, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2010.00752.x>.
- [188] R. Zhang, X. Wang, L. Ni, et al., COVID-19: Melatonin as a potential adjuvant treatment [published online ahead of print, 2020 Mar 23], *Life Sci.* (2020) 117583, <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117583>.
- [189] P. H. Wirtz, M. Spillmann, C. Bartschi, U. Ehlert, R. von Kanel, Oral melatonin reduces blood coagulation activity: a placebo-controlled study in healthy young men, *J. Pineal Res.* 44 (2) (2008) 127-133, <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00499.x>.
- [190] P. Lusardi, E. Piazza, R. Fogari, Cardiovascular effects of melatonin in hypertensive patients well controlled by nifedipine: a 24-hour study, *Br. J. Clin. Pharmacol.* 49 (5) (2000) 423-427, <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2000.00195.x>.
- [191] D. J. Kennaway, Potential safety issues in the use of the hormone melatonin in paediatrics, *J. Paediatr. Child Health* 51 (6) (2015) 584-589, <https://doi.org/10.1111/jpc.12840>.
- [192] L. A. Erland, P. K. Saxena, Melatonin natural health products and supplements: presence of serotonin and significant variability of melatonin content, *J. Clin. Sleep Med.* 13 (2) (2017) 275-281, <https://doi.org/10.5664/jcsm.6462>.

- [193] M. M. Grigg-Damberger, D. Ianakieva, Poor quality control of over-the-counter melatonin: what they say is often not what you get, *J. Clin. Sleep Med.* 13 (2) (2017) 163–165, <https://doi.org/10.5664/jcsm.6434>.
- [194] B. L. Williamson, A. J. Tomlinson, S. Naylor, G. J. Gleich, Contaminants in commercial preparations of melatonin, *Mayo Clin. Proc.* 72 (11) (1997) 1094–1095, [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)63555-6](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)63555-6).
- [195] S. Andersson, M. Antonsson, M. Elebring, R. Jansson-Lofmark, L. Weidolf, Drug metabolism and pharmacokinetic strategies for oligonucleotide- and mRNA-based drug development, *Drug Discov. Today* 23 (10) (2018) 1733–1745, <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.05.030>.
- [196] P. Sazani, T. Magee, J. S. Charleston, C. Shanks, J. Zhang, M. Carver, J. Saoud, E. Kaye, In vitro pharmacokinetic evaluation of eteplirsen, SRP-4045, and SRP-4053; three phosphorodiamidate morpholino oligomers (PMO) for the treatment of patients with duchenne muscular dystrophy (DMD) (P5.061), *Neurology* 84 (14 Supplement) (2015) P5.061.
- [197] G. Cossu, S. C. Previtali, S. Napolitano, et al., Intra-arterial transplantation of HLA-matched donor mesangioblasts in Duchenne muscular dystrophy [published correction appears in *EMBO Mol. Med.* 2016 Dec 1;8 (12):1470-1471], *EMBO Mol. Med.* 7 (12) (2015) 1513–1528, <https://doi.org/10.1525/emmm.201505636>.
- [198] F. S. Tedesco, M. F. Gerli, L. Perani, et al., Transplantation of genetically corrected human iPSC-derived progenitors in mice with limb-girdle muscular dystrophy, *Sci. Transl. Med.* 4 (140) (2012), <https://doi.org/10.1126/sci.140ra89>.
- [199] L. R. de la Ballina, S. Cano-Crespo, E. Gonzalez-Munoz, S. Bial, S. Estrach, L. Cailleteau, F. Tissot, H. Daniel, A. Zorzano, M. H. Ginsberg, M. Palacin, C. C. Feral, Amino acid transport associated to cluster of differentiation 98 heavy chain (CD98hc) is at the cross-road of oxidative stress and amino acid availability, *J. Biol. Chem.* 291 (18) (2016) 9700–9711, <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.704254>.
- [200] N. A. Malinovskaya, Y. K. Komleva, V. V. Salmin, A. V. Morgun, A. N. Shubaev, Y. A. Panina, E. B. Boitsova, A. B. Salmina, Endothelial progenitor cells physiology and metabolic plasticity in brain angiogenesis and blood-brain barrier modeling, *Front. Physiol.* 7 (2016) 599, <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00599>.
- [201] S. Zhang, X. Zeng, M. Ren, X. Mao, S. Qiao, Novel metabolic and physiological functions of branched chain amino acids: a review, *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 8 (2017) 10, <https://doi.org/10.1186/s40104-016-0139-z> Published 2017 Jan 23.
- [202] D. Duan, Systemic AAV micro-dystrophin gene therapy for duchenne muscular dystrophy, *Mol. Ther.* 26 (10) (2018) 2337–2356, <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2018.07.011>.
- [203] T. Koo, N. B. Lu-Nguyen, A. Mallerba, et al., Functional rescue of dystrophin deficiency in mice caused by frameshift mutations using *Campylobacter jejuni* Cas9, *Mol. Ther.* 26 (6) (2018) 1529–1538, <https://doi.org/10.1016/j.moltherap.2018.03.030>.
- [204] C. S. Young, A. D. Pyle, M. J. Spencer, CRISPR for neuromuscular disorders: gene editing and beyond, *Physiology* 34 (5) (2019) 341–353, <https://doi.org/10.1152/physiol.00012.2019>.
- [205] A. I. Geller, N. Shehab, N. J. Weidle, M. C. Lovegrove, B. J. Wolpert, B. B. Timbo, R. P. Mozersky, D. S. Budnitz, Emergency department visits for adverse events related to dietary supplements, *N. Engl. J. Med.* 373 (16) (2015) 1531–1540, <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1504267>.
- [206] S. Banfi, G. D'Antona, C. Ruocco, M. Meregalli, M. Belicchi, P. Bella, S. Erratico, E. Donato, F. Rossi, F. Bifari, C. Lonati, S. Campaner, E. Nisoli, Y. Torrente, Supplementation with a selective amino acid formula ameliorates muscular dys-trophy in mdx mice, *Sci. Rep.* 8 (1) (2018) 14659, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-32613-w>.
- [207] E. Mok, B. Constantin, F. Favreau, N. Neveux, C. Magaud, A. Delwail, R. Hankard, l-Glutamine administration reduces oxidized glutathione and MAP kinase signaling in dystrophic muscle of mdx mice, *Pediatr. Res.* 63 (3) (2008) 268–273, <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318163a259>.
- [208] J. A. Call, K. A. Voelker, A. V. Wolff, R. P. McMillan, N. P. Evans, M. W. Hulver, R. J. Talmadge, R. W. Grange, Endurance capacity in maturing mdx mice is markedly enhanced by combined voluntary wheel running and green tea extract, *J. Appl. Physiol.* 105 (3) (2008) 923–932, <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00028.2008>.
- [209] D. A. Debruijn, N. Andreacchio, E. D. Hanson, C. A. Timpani, E. Rybalka, A. Hayes, The effect of vitamin d supplementation on skeletal muscle in the mdx mouse model of duchenne muscular dystrophy, *Sports (Basel, Switzerland)* 7 (5) (2019), <https://doi.org/10.3390/sports7050096>.
- [210] M. L. Bianchi, L. Morandi, E. Andreucci, S. Vai, J. Frasunkiewicz, R. Cottafava, Low bone density and bone metabolism alterations in Duchenne muscular dystrophy: response to calcium and vitamin D treatment, *Osteoporos. Int.* 22 (2) (2011) 529–539, <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1275-5>.
- [211] B. S. Gordon, D. C. Delgado Diaz, M. C. Kostek, Resveratrol decreases inflammation and increases utrophin gene expression in the mdx mouse model of Duchenne muscular dystrophy, *Clin. Nutr.* 32 (1) (2013) 104–111, <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.06.003>.
- [212] A. Kuno, R. Hosoda, R. Seburi, T. Hayashi, H. Sakuragi, M. Tanabe, Y. Horio, Resveratrol ameliorates mitophagy disturbance and improves cardiac pathophysiology of dystrophin-deficient mdx mice, *Sci. Rep.* 8 (1) (2018) 15555, <https://doi.org/10.1038/s41598-018-33930-w>.
- [213] M. Chahbouni, G. Escames, L. C. Lopez, B. Sevilla, C. Doerrier, A. Munoz-Hoyos, A. Molina-Carballo, D. Acuna-Castroviejo, Melatonin treatment counteracts the hyperoxidative status in erythrocytes of patients suffering from Duchenne muscular dystrophy, *Clin. Biochem.* 44 (10–11) (2011) 853–858, <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2011.04.001>.