



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Scienze Biomediche

Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

L'integrazione con creatina in ambito clinico e sportivo: una revisione della letteratura

Relatore: Dott. Luca De Toni

Laureando: Andrea Boschetto

N° di matricola: 1147388

Anno Accademico 2021/2022

- 5.3. L'INTEGRAZIONE DI CREATINA MIGLIORA LA PERFORMANCE SPORTIVA AD ALTA INTENSITÀ E LA MASSA MAGRA? 18
- 5.4. L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA LA PERFORMANCE ANAEROBICA? 19
- 5.5. L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA LA PERFORMANCE AEROBICA? 19
- 5.6. L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA IL PESO CORPOREO? 19
6. FORME DI CREATINA, MODALITÀ DI ASSUNZIONE E RISCHI PER LA SALUTE 20
- 6.1. DIFFERENTI FORME DI CREATINA 20
- 6.1.1. CREATINA MONOIDRATO 20
- 6.1.2. CREATINA ETIL-ESTERE (CEE) 21
- 6.1.3. CREATINA TAMPONATA 21
- 6.1.4. SIERO DI CREATINA 21
- 6.1.5. CREATINA EFFERVESCENTE 22
- 6.1.6. CREATINA MAGNESIO CHELATO 22
- 6.1.7. CREATINA CITRATO 22
- 6.1.8. CREATINA MALATO 22
- 6.1.9. CREATINA PIRUVATO (CPY) 23
- 6.1.10. CREATINA TAURINATO 23

6.1.11.	CREATINA GLUCONATO	24
6.2.	MODALITÀ DI ASSUNZIONE	24
6.2.1.	TEMPI DI ASSUNZIONE (TIMING)	25
6.2.2.	STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELL'ASSIMILAZIONE	26
6.2.3.	6.2.3 L'INTEGRAZIONE PROLUNGATA DI CREATINA RIDUCE LA SUA EFFICACIA?	27
6.3.	RISCHI PER LA SALUTE	28
7.	CONCLUSIONE: VADEMECUM SULL'UTILIZZO DELLA CREATINA	29

BIBLIOGRAFIA

31

INTRODUZIONE

Questa tesi di laurea si prefigge lo scopo di essere un vademecum sulla creatina, definendone le generalità e gli utilizzi possibili in ambito sportivo/clinico, fornendo infine uno schema posologico in relazione all'attività fisica praticata.

Nei primi capitoli vengono descritti gli integratori alimentari, classificazione sotto la quale rientra la creatina, definendoli, classificandoli ed analizzando quanto essi siano utilizzati nel mondo dello sport. Successivamente si passa a descrivere la creatina dal punto di vista biochimico, analizzando il suo ruolo all'interno dei sistemi energetici e ragionando su come essa possa essere utile nella performance sportiva. Gli ultimi

capitoli sono dedicati alla questione cardine della tesi: quali sono gli effetti di un'integrazione orale di creatina, come va assunta per ottenerli, se esistono rischi per la salute e quale forma di creatina si rivela più vantaggiosa. In ultimo si tenta di fornire un vademecum sull'utilizzo della creatina in relazione all'attività fisica svolta.

CAPITOLO 1: CHE COSA SONO GLI INTEGRATORI ALIMENTARI?

Gli integratori alimentari presentano una diversa definizione in base alle istituzioni a cui ci riferiamo. Il Congresso degli Stati Uniti D'America ha definito gli integratori alimentari all'interno del Dietary Supplement Health and Education Act, diventato legge nel 1994, come dei prodotti (escluso il tabacco) che hanno lo scopo di integrare la dieta, ovvero intendono fornire un supporto nell'introduzione di determinati nutrienti, e contengono uno o più ingredienti alimentari (quali vitamine, minerali, amminoacidi, ecc...) o loro costituenti. Inoltre, un integratore alimentare deve essere etichettato come tale ed essere pensato per l'ingestione sotto forma di pillola, capsula, polvere o liquido. In ultimo, un integratore alimentare non può essere approvato come nuova droga o antibiotico, a meno che non sia già stato etichettato come cibo o come integratore alimentare prima di tale approvazione [Dietary Supplement Labels: Key Elements, 2003]. All'interno del DSHEA è riportato che gli integratori alimentari devono essere assunti per via orale, e una loro definizione si basa su ciò che non sono, ovvero: cibo convenzionale, medical foods, conservanti, medicine, prodotti destinati all'uso topico (come lozioni applicate sulla pelle) e spray nasali. Gli integratori sono, o contengono: vitamine, minerali, amminoacidi, grassi acidi essenziali e non-nutrienti estratti da piante, animali, funghi o batteri. Nel caso dei probiotici si tratta di batteri vivi. Altri ingredienti possono essere copie sintetiche di sostanze naturali, ad esempio la melatonina. [Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements, Food and Nutrition Board, Board on Life Sciences, Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies (2004).]

A livello europeo, essi sono definiti nella Direttiva 2002/46/CE, che riporta la seguente definizione: gli integratori alimentari sono dei prodotti alimentari il cui scopo è quello di supplementare la normale dieta e che sono delle fonti concentrate di

nutrienti (si intendono vitamine o minerali) o altre sostanze con un effetto nutrizionale o fisiologico, venduti da soli o in combinazione sotto forma di capsule, pastiglie, tavolette, pillole e altre forme simili, polveri, liquidi. [Direttiva Europea 2002/46/CE]

In Italia la definizione di integratore alimentare è riportata all'interno del decreto legislativo n.169 del 21 Maggio 2004, attuazione della Direttiva Europea 2002/46/CE, che li definisce come: "prodotti alimentari destinati ad integrare la comune dieta e che costituiscono una fonte concentrata di sostanze nutritive, quali le vitamine e i minerali, o di altre sostanze aventi un effetto nutritivo o fisiologico, in particolare, ma non in via esclusiva, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale, sia monocomposti che pluricomposti, in forme predosate". [Decreto Legislativo n.169, 21 Maggio 2004]

1.1 CLASSIFICAZIONE DEGLI INTEGRATORI ALIMENTARI

Poiché in commercio si trovano innumerevoli integratori alimentari, dalla composizione, proprietà e funzione molto diverse, si figura necessaria una classificazione degli stessi. Esistono diverse classificazioni, una delle quali li suddivide come segue [Neri et al., 2013]:

- integratori a base di proteine e/o amminoacidi;
- integratori a base di glucidi/carboidrati;
- integratori a base lipidica;
- integratori a base principalmente vitaminica o minerale;
- fitoterapici e fitocomplessi.

1.1.1 INTEGRATORI A BASE PROTEICA E/O AMMINOACIDICA

La funzione di questo gruppo di integratori è quella di assicurare la disponibilità della materia prima necessaria al pieno dispiegarsi della risposta adattativa. Per risposta adattativa si intendono tutti i processi di recupero che avvengono nel corpo dopo uno stress fisico, che portano ad una migliore capacità di performance. In secondo luogo, i composti amminoacidici influiscono anche in una serie di controlli di neuromodulazione. Di questa categoria di integratori fanno parte i concentrati proteici

in polvere, le cui proteine possono derivare da diversi alimenti (latte, uova, soia), gli amminoacidi ramificati, la glutammina, la creatina e diversi altri.

1.1.2 INTEGRATORI A BASE DI CARBOIDRATI

Questo gruppo di integratori ha lo scopo di fornire energia, prima, durante o dopo l'attività fisica. I principali integratori utilizzati a fini energetici sono le maltodestrine e le ciclodestrine. Questi integratori sono largamente utilizzati nello sport grazie alla loro ottima digeribilità, che permette al corpo di assorbire i carboidrati necessari al recupero molto in fretta e per questo motivo sono particolarmente indicati per l'intra e il post allenamento. [Jeukendrup et al., 2000; Fisher-Wellman et al., 2010] Inoltre, ci sono diverse evidenze a supporto dell'utilizzo di carboidrati ad alto indice glicemico (come le maltodestrine e le ciclodestrine) nel periodo post allenamento, in quanto forniscono un rifornimento energetico più rapido ed efficiente. [Seple et al., 1983; Gisolfi et al., 1992]

1.1.3 INTEGRATORI A BASE DI LIPIDI

L'integrazione di grassi di varia natura non attiene alla prestazione sportiva, ma ha lo scopo di fornire dei miglioramenti nella salute generale della persona. Ad esempio, di questa categoria fanno parte gli integratori di omega 3, degli acidi grassi che si trovano nel pesce e nel fitoplancton, che causano una notevole riduzione dei trigliceridi nel sangue [Stark et al., 2005] e una diminuzione della pressione arteriosa nei soggetti ipertesi. [Axelrod et al., 1994]

1.1.4 INTEGRATORI A BASE PRINCIPALMENTE VITAMINICA O MINERALE

Si tratta di un gruppo di integratori estremamente vario, la cui funzione può variare enormemente in base alla sostanza presa in esame. Di questa categoria fanno parte gli integratori delle vitamine del gruppo B, C, il magnesio, il selenio, lo zinco e molti altri. Solitamente queste sostanze si assumono quando viene riscontrata una carenza all'interno del corpo, e in molti casi si hanno riscontri positivi che possono risolvere situazioni patologiche. Ad esempio, il magnesio è un minerale la cui carenza causa un aumento della pressione arteriosa [Lee et al., 2009] e una

riduzione della sensibilità insulinica [Rodriguez-Moran et al., 2003]: una sua integrazione è quindi utile per migliorare questi parametri.

1.1.5 FITOTERAPICI E FITOCOMPLESSI

Sono integratori alimentari che contengono erbe, piante o parti di esse denominate droghe vegetali, che sono attive sotto forma di principi chiamati fitocomplessi: sono sostanze farmacologiche a tutti gli effetti con indicazioni, controindicazioni ed effetti collaterali. Possono essere vari e molteplici, così come sono molto differenti gli effetti che hanno quando assunti. Di questa categoria fa parte l'aglio, una pianta che riduce la pressione arteriosa [Steiner et al., 1996] e riduce il colesterolo totale [Phelps et al., 1993], oppure il carciofo, che ha un effetto epatoprotettivo. [Englisch et al., 2000]

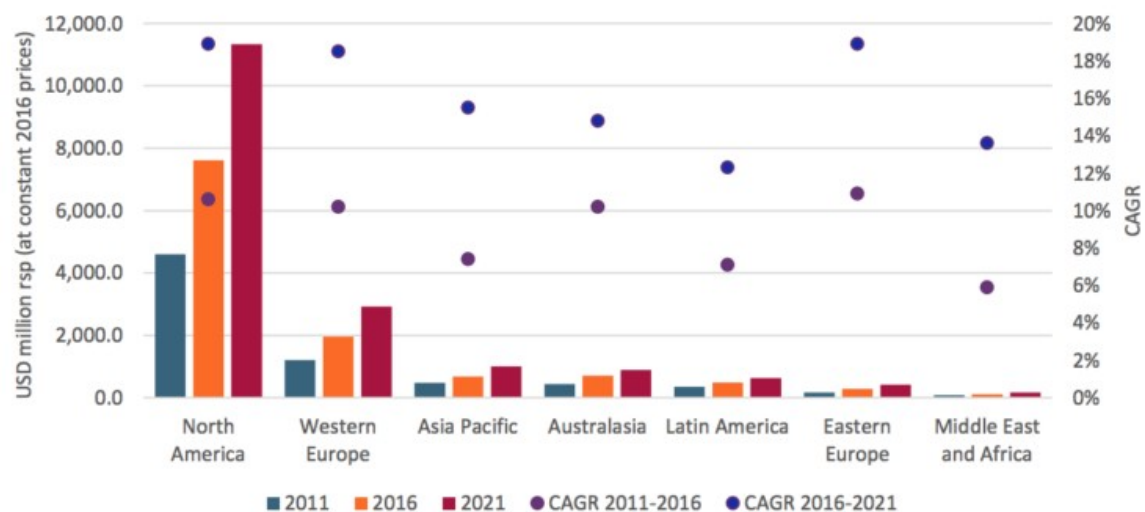
Altre classificazioni hanno diverse categorie, ad esempio nella classificazione fornita dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), pubblicata in un rapporto di Maggio 2020, è presente una categoria aggiuntiva rispetto a quelle già presentate da Paoli e colleghi [Neri et al., 2013], ovvero gli integratori con prebiotici e probiotici. I prebiotici sono delle sostanze (per la maggior parte carboidrati) presenti nel cibo che non vengono assimilate dall'organismo, ma sono utilizzate dalla flora intestinale. Queste sostanze favoriscono la crescita e l'attività dei probiotici, che sono dei microrganismi vivi che, somministrati in quantità adeguata, apportano un beneficio alla salute dell'ospite. Questi microrganismi non patogeni sono presenti negli alimenti o aggiunti ad essi. [Ministero della Salute. Linee guida probiotici. Indicazioni per alimenti e integratori contenenti microrganismi (batteri e/o lieviti) probiotici, tradizionalmente utilizzati per gli equilibri della flora intestinale, 2018]

CAPITOLO 2: INTEGRATORI ALIMENTARI PER L'ESERCIZIO E LA PRESTAZIONE ATLETICA: STATISTICHE E DATI DI CONSUMO

La supplementazione di integratori alimentari è utilizzata per una vasta gamma di ragioni, che spaziano dal voler migliorare la propria salute al voler incrementare le proprie prestazioni sportive, passando per il semplice miglioramento della forma fisica. Il ramo dell'integrazione sportiva ricopre una grossa fetta delle vendite totali del settore dell'integrazione: nel 2016 la vendita al dettaglio di prodotti rientranti nella

categoria “integratori per la nutrizione sportiva” è stata pari al 13,8% delle vendite totali degli integratori alimentari, generando un introito di \$5.67 miliardi solo negli USA. [Nutrition Business Journal. Supplement Business Report 2016, 2017]. Secondo il report “Trends and drivers of sports nutrition Industry”, nel 2016 la vendita degli integratori negli USA ha generato introiti di quasi \$8 miliardi. Nel resto del mondo le vendite sono molto più contenute, ad esempio la zona dell’Europa occidentale che ha registrato introiti di circa \$2 miliardi nel 2016. [Euromonitor International 2018]

Sports Nutrition: Value Sales by Region 2011–2021



Source: Euromonitor International

Mercato degli integratori alimentari per lo sport secondo il report “Trends and drivers of sport nutrition Industry” pubblicato da Euromonitor International 2018

L’integrazione sportiva può avere diversi ruoli: incrementare la massa muscolare, la forza o la resistenza, aumentare la tolleranza alla fatica in modo da consentire allenamenti più intensi, preparare il corpo all’esercizio, ridurre la probabilità di infortunio e recuperare più velocemente dopo una sessione allenante.

Sono stati condotti diversi sondaggi per comprendere l’incidenza dell’integrazione nel mondo sportivo, che appare essere molto diffusa:

- un sondaggio internazionale riporta che due terzi di 3887 adulti e adolescenti di atletica che hanno partecipato ai campionati mondiali assumono o hanno assunto uno o più integratori alimentari contenenti ingredienti quali vitamine, minerali, creatina, caffeina e amminoacidi. Si è riscontrato che l'uso di integratori aumenta con l'età degli atleti ed è più comune tra gli uomini [Tscholl P. et al., 2010];
- in un sondaggio condotto negli USA tra 21000 atleti universitari, i partecipanti hanno dichiarato di assumere prodotti a base proteica (41.7%), bevande energetiche (28.6%), creatina (14%), amminoacidi (12.1%), multivitaminici con caffeina (5.7%) e un "testosterone booster", ovvero una sostanza che ha lo scopo di incrementare il livello di testosterone endogeno, non specificato (1.6%). Anche da questo sondaggio è emerso che gli uomini sono più propensi ad assumere integratori rispetto alle donne, eccezione fatta per le bevande energetiche [NCAA National Study of Substance Use Habits of College Student-Athletes, 2014];
- in una review di studi sull'uso di integratori per la performance tra gli adolescenti, l'American Academy of Pediatrics ha concluso che le proteine, la creatina e la caffeina sono gli ingredienti più utilizzati e che l'uso incrementa al crescere dell'età. Nonostante gli atleti utilizzino queste sostanze più dei non-atleti, gli adolescenti spesso li assumono per migliorare il proprio aspetto fisico [LaBotz M. et al., 2016];

Gli studi in materia di utilizzo degli integratori alimentari tra gli atleti sono eterogenei ed è dunque difficile trarre delle conclusioni, ma in una systematic review del 2016 condotta analizzando 159 studi (si tratta di studi che peccano di omogeneità, dato che alcuni differiscono negli obiettivi e nella metodologia di raccolta dati), Knapik et al hanno tratto le seguenti conclusioni [Knapik et al., 2013]:

- una percentuale maggiore di atleti assume almeno un integratore alimentare rispetto alla popolazione generale (almeno negli USA);
- gli atleti d'élite (ovvero gli atleti professionisti di livello nazionale o internazionale) assumono integratori più spesso degli atleti di più basso livello;

- gli integratori utilizzati da uomini e donne sono molto simili; è stato però riscontrato che le donne assumono più ferro e gli uomini più vitamina E, proteine e creatina.

A livello globale l'utilizzo degli integratori per l'esercizio e la prestazione atletica è largamente diffuso, ci sono però molti integratori commercializzati la cui efficacia non è stata ancora provata da sufficienti studi (o da nessuno in alcuni casi), a dispetto delle dichiarazioni dei venditori che ne decantano i mirabolanti effetti benefici. Un integratore la cui efficacia per migliorare la performance atletica è stata largamente dimostrata è la creatina, che come riportano i dati visti in precedenza è uno dei supplementi più utilizzati a livello sportivo. [NCAA National Study of Substance Use Habits of College Student-Athletes, 2014; Tscholl P. et al., 2010; LaBotz M. et al., 2016; Knapik et al., 2013]

CAPITOLO 3: GENERALITÀ SULLA CREATINA

La creatina, il cui nome deriva dalla parola greca *kreas* (carne), è stata identificata per la prima volta nel 1832 da Michel Eugène Chevreul, che riuscì ad isolarla dalla carne. Quasi un secolo dopo, nel 1912, dei ricercatori della Harvard University hanno trovato evidenze del fatto che assumere creatina per via orale possa incrementare la concentrazione muscolare di questa sostanza. [Folin O et al., 1912] Pochi anni dopo, nel 1927, fu scoperta la fosfocreatina, una molecola di creatina fosforilata che ha il ruolo di accumulare energia sotto forma di ATP. [Eggleton et al., 1927; Fiske et al., 1927]. L'enzima catalizzatore di questa fosforilazione, la creatinchinasi, fu scoperto solo decenni più tardi, negli anni '60. [Wallimann, 2007]

Nonostante gli effetti ergogenici della creatina siano studiati dall'inizio del secolo scorso, questo integratore iniziò ad essere conosciuto soltanto dopo le Olimpiadi di Barcellona del 1992, dato che diversi giornali, tra cui *The Times*, riportarono che alcuni atleti di successo ne facessero uso. [Supplement muscles in on the market, 2004]. Essa fu messa in vendita a partire dal 1993, quando una compagnia chiamata Experimental and Applied Sciences (EAS) la introdusse nel mercato degli integratori sportivi con il nome Phosphagen. [Stoppani J, 2004]

Come riportato nel primo capitolo, la creatina è un integratore che rientra nella categoria degli "integratori a base proteica e/o amminoacidica". È un composto

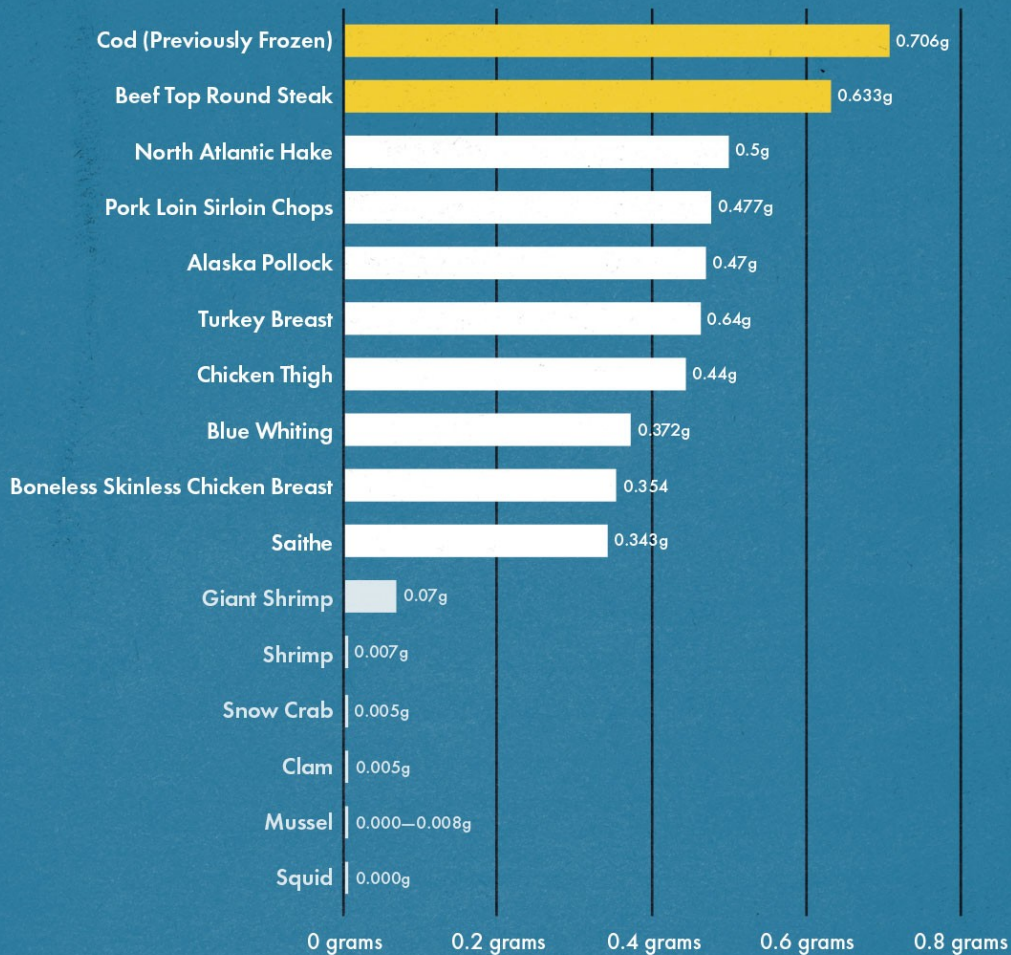
organico prodotto principalmente nel fegato, ma anche nei reni e nel pancreas, a partire da alcuni amminoacidi: glicina e arginina. Viene assorbita nei muscoli (circa il 95% della creatina totale si trova all'interno di essi), dove viene fosforilata (si lega ad un gruppo fosfato) per creare la fosfocreatina, la cui funzione è quella di donare gruppi fosfati all'ADP per formare ATP, il trasportatore di energia primario del corpo. Circa il 95% della quantità totale è depositata nei muscoli scheletrici sotto forma di fosfocreatina, mentre il restante rimane in forma di creatina libera nel sangue. Piccole quantità di creatina sono presenti anche nel cervello e nei testicoli. [Cooper R et al., 2012]

La creatina si trova nei prodotti animali, soprattutto nella carne, ed è più abbondante nella carne cruda. Quando la carne viene cotta, il contenuto di creatina viene degradato e diventa creatinina. [Mora et al., 2008]

Creatine Content in Selected Foods				
Food	Creatine Content	Amount of each food which needs to be consumed <i>daily in pounds</i> for each respective creatine dose		
	Grams/pound	3 grams	4 grams	5 grams
Cod	1.4	2.14	2.86	3.57
Beef	2.0	1.5	2	3.33
Herring	3.0-4.5	0.67 - 1	0.88 - 1.33	1.11 - 1.67
Milk	0.05	60 (120 cups)	80 (160 cups)	100 (200 cups)
Pork	2.3	1.30	1.74	2.17
Salmon	2.0	1.5	2	2.5
Shrimp	Trace	---	---	---
Tuna	1.8	1.67	2.22	2.78
Plaice	0.9	3.33	4.44	5.55
Fruits/vegetables	Trace	---	---	---

BONY ^{TO} BEASTLY

The Best Natural Sources of Creatine



Per 100g. Sources:

(Pais et al., J. Agric. Food Chem. Vol. 47, No. 3, 1999), (H. Rehbein, Helgoland Marine Research, 1995)

* Cod was measured by Pais et al at 7.06g while Rehbein measured their cod at 4.41g. We chose the Pais source for consistency because that source also measured other types of meat (chicken, beef, pork).

3.1 BIOSINTESI E STOCCAGGIO

La creatina non è un nutriente essenziale, essendo sintetizzata dal corpo umano, principalmente nei reni e nel fegato. [Barcelos RP et al., 2016] La produzione endogena è di circa 1 grammo al giorno. [Cooper R et al., 2012; Brosnan JT et al., 2011] Essa viene prodotta a partire dagli aminoacidi glicina e arginina, sintetizzati per formare guanidinio-acetato in una reazione catalizzata dall'enzima arginina:glicina

amidinotransferasi (AGAT). [Humm et al., 1997] Dopodichè il guanidinio-acetato viene trasportato nel fegato attraverso il circolo ematico, dove viene metilato dal guanidinio-acetato N-metiltransferasi (GAMT), usando l'S-adenosil metionina (SAM) come donatore del gruppo metilico, diventando così creatina. [Stockler et al., 1996]

Una volta formata nel fegato, la creatina viene immessa nel flusso sanguigno e captata dalle fibre muscolari grazie ad un trasportatore di creatina sodio cloruro-dipendente, chiamato Crea T1 [Salomons et al., 2001] Questo trasportatore è presente in due isoforme all'interno del corpo umano, Il CreaT1 e il CreaT2, ma il secondo è attivo quasi esclusivamente nei testicoli. [Snow et al., 2001]

Quando la creatina viene assorbita dal muscolo, l'enzima creatinchinasi (un enzima presente soprattutto nelle fibre muscolari scheletriche e nel tessuto cardiaco e appartenente alla classe delle transferasi, enzimi che catalizzano il trasferimento di un gruppo funzionale da una molecola ad un'altra) aggiunge un gruppo fosfato alla molecola in un processo chiamato fosforilazione, creando la fosfocreatina in una reazione che ha la funzione di immagazzinare energia. La concentrazione di ATP all'interno del muscolo scheletrico è di circa 2-5 nM, una quantità irrisoria che sarebbe sufficiente per una contrazione muscolare di pochi secondi. [Wallimann et al., 1992] Di conseguenza, nel momento in cui avviene una contrazione muscolare e la richiesta energetica si alza, la fosfocreatina, che si trovava immagazzinata nel muscolo stesso, cede il proprio gruppo fosfato all'ADP consentendo la formazione di ATP, che sarà utilizzato per rilasciare energia destinata alla contrazione. Anche questa reazione inversa è catalizzata dallo stesso enzima, la creatinchinasi.

3.2 DEGRADAZIONE

Circa l'1-2% della creatina intramuscolare viene degradata giornalmente, formando il suo prodotto di scarto, la creatinina. [Hultman E et al., 1996] Questa conversione avviene senza bisogno di un enzima che funga da catalizzatore ed è irreversibile in vivo. [Hosten et al., 1990] In vitro la reazione si è dimostrata essere reversibile, dipendentemente dal pH e dalla temperatura. [Wyss et al., 2000]

La creatinina si forma spontaneamente durante la conversione della creatina in fosfocreatina, e la sua escrezione è costante. [Allen PJ et al., 2012] Dopo essersi formata ed essere entrata in circolo, la creatinina viene rimossa dal sangue per

mezzo dei reni, principalmente attraverso la filtrazione glomerulare. Di conseguenza, se la filtrazione renale è inefficiente, la concentrazione di creatinina nel sangue aumenta: per questo motivo è un parametro che viene considerato per valutare la funzionalità renale, anche se da solo è insufficiente a diagnosticare una disfunzione: infatti una sua maggiore concentrazione potrebbe essere causata da una massa muscolare più importante. Inoltre, un maggiore apporto di creatina dalla dieta potrebbe anch'esso aumentare la concentrazione di creatinina. [Taylor et al., 1989]

Tutta la creatinina prodotta è escreta mediante l'urina.

3.3 MUTAZIONI E DEFICIENZE GENETICHE

Una mutazione nei geni che contengono le informazioni per la formazione dei due enzimi coinvolti nella sintesi della creatina (arginina:glicina amidinotransferasi e guanidino-acetato N-metiltransferasi), causano dei disordini autosomici recessivi caratterizzati da ritardo mentale, convulsioni e ipotonia muscolare. [Edvardson et al., 2010] La severità di questi disturbi può essere ridotta con la supplementazione di creatina. [Ndika et al., 2012]

Un'altra mutazione possibile è quella dei trasportatori di creatina, il cui malfunzionamento causa anomalie nel comportamento, ritardo mentale, sviluppo ritardato, convulsioni e comportamenti autistici. Si tratta di una mutazione della proteina SLC6A8 e viene ereditata attraverso il cromosoma X. [Braissant et al., 2011]

CAPITOLO 4: CENNI SUI METABOLISMI ENERGETICI

La fonte energetica fondamentale delle cellule è l'ATP (Adenosin-tri-fosfato), un composto formato da adenina, ribosio e 3 gruppi fosforici. Grazie all'opera dell'enzima ATP-asi avviene la scissione di una molecola di fosfato, creando energia e generando ADP (Adenosin-di-fosfato). Poiché le cellule non sono in grado di immagazzinare grandi quantità di ATP (il corpo umano ne contiene circa 80-100 g), è necessario che esso sia continuamente risintetizzato per garantire alle cellule l'energia necessaria alle loro funzioni biologiche.

Relativamente alla contrazione muscolare, l'ATP presente nelle cellule fornisce l'energia sufficiente per contrazioni muscolari di brevissima durata: esistono quindi

molteplici sistemi energetici che garantiscono la resintesi di ATP. I diversi metabolismi entrano in gioco in momenti differenti dell'attività fisica ma l'attivazione di uno non esclude l'attività degli altri, infatti potrebbero anche agire in concomitanza.

Di seguito sono descritti i diversi metabolismi energetici, con un focus sull'intervento della creatina all'interno di essi.

4.1 SISTEMA ANAEROBICO ALATTACIDO

Chiamato anche sistema della fosfocreatina, si attiva per attività di elevatissima intensità e brevissima durata, nell'ordine di qualche secondo (fino a 10"). In esso, la fosfocreatina cede un gruppo fosfato all'ADP riformando l'ATP: questa reazione è catalizzata dall'enzima Creatinchinasi. Questo sistema energetico è denominato anaerobico perché le sue reazioni avvengono in assenza di un aumento del consumo di ossigeno; alattacido perché non causa la produzione di acido lattico.

4.2 SISTEMA ANAEROBICO LATTACIDO

Si attiva per attività di elevata intensità e breve durata, da 5" a qualche minuto, e ha come substrato energetico i carboidrati, cioè la via glicolitica. Si tratta della prima parte del processo di ossidazione delle molecole di glucosio e ha luogo nel citoplasma delle cellule, portando alla formazione di 2 molecole di ATP e 3 di piruvato, molecole a 3 atomi di carbonio che vengono ossidate all'interno del Ciclo di Krebs in presenza di ossigeno. Se la cellula si trova in condizioni anaerobiche, la glicolisi si interrompe e il piruvato viene convertito in lattato.

4.3 SISTEMA AEROBICO

Si attiva in condizioni di riposo o per attività di bassa/media intensità e lunga durata, da 2 minuti a numerose ore. Questo sistema energetico, attivato esclusivamente in presenza di ossigeno, permette la completa ossidazione di carboidrati, grassi e amminoacidi. Prosegue la via di ossidazione del glucosio, con il piruvato che entra nel Ciclo di Krebs e porta alla formazione di 36 molecole di ATP (ciò avviene all'interno del mitocondrio e non più nel citosol). Grazie alla presenza di ossigeno anche gli acidi grassi vengono ossidati in un processo chiamato β -ossidazione, che porta alla formazione di Acetil-CoA, una molecola a due atomi di carbonio che entra

nel Ciclo di Krebs dove verrà completata la sua ossidazione. Nonostante entrambi i substrati vengano ossidati contemporaneamente, la durata dell'esercizio determina un diverso contributo energetico degli stessi: il metabolismo glucidico prevale nei primi 20 minuti, dopodiché l'ossidazione degli acidi grassi diventa sempre più prevalente.

Dopo questa panoramica sui metabolismi energetici appare chiaro che la creatina sia coinvolta principalmente nel sistema anaerobico lattacido, di conseguenza una sua integrazione, con conseguente incremento della concentrazione corporea della sostanza stessa, potrebbe andare a migliorare la prestazione in attività che sfruttano quel metabolismo.

CAPITOLO 5: EFFETTI DELLA CREATINA

Un maggiore livello di creatina nei muscoli è associato a molti effetti positivi nel corpo umano, da un incremento della prestazione sportiva ad una migliore capacità cognitiva in determinati contesti.

Di seguito si andrà ad esaminare nel dettaglio ogni beneficio offerto da questo integratore.

5.1 L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA LE RISERVE MUSCOLARI DI CREATINA?

La prima questione da esaminare quando si valuta l'assunzione esogena di creatina è la seguente: un'integrazione per via orale è efficace per aumentare le riserve muscolari della sostanza? La quasi totalità degli studi sull'argomento ci consente di dare una risposta positiva, sebbene ci sia una discreta varietà in questi incrementi e siano stati trovati dei non-responder. [Greenhaff et al., 2013; Syrotuik et al., 2004]

È importante sottolineare che, nonostante i risultati positivi ottenuti da molti studi, l'aumento delle scorte intramuscolari di creatina varia molto tra i vari soggetti, tanto che in ambito scientifico sono state create le etichette "responder" e "non responder" per definire chi risponde in maniera positiva alla supplementazione e chi non ne beneficia. Greenhaff et al. (1994) hanno riscontrato che in circa il 20-30% dei partecipanti al loro studio non era apprezzabile un incremento delle scorte muscolari.

Questa differenza è rilevante poiché i miglioramenti ergogenici sono proporzionali all'incremento della quantità intramuscolare di creatina. Nel 2004 Syrotuik e Bell pubblicarono uno studio in cui definirono le caratteristiche dei responder e non responder, concludendo che i primi:

- possiedono una quantità iniziale inferiore di creatina intramuscolare e sono quindi in grado di stoccarne di più in seguito alla supplementazione. Tale caratteristica sembra essere confermata anche da altri studi [Kenneth K O Watt et al., 2004; Jose Antonio et al., 2009], i quali riportano che i soggetti che presentano una concentrazione inferiore, come le persone che assumono meno carne e pesce, o le persone vegetariane e vegane, sembrano godere di un aumento dello stoccaggio maggiore quando integrano, con un incremento del 20-40%, ben oltre il 10-20% riscontrato nei soggetti che assumono più alimenti di questo genere;
- hanno una maggiore quantità di fibre di tipo II, ovvero le fibre bianche a contrazione rapida, facilmente affaticabili e in grado di generare molta forza [Betts et al., 2013];
- presentano dei muscoli più sviluppati (maggiore sezione trasversa) [Syrotuik et al., 2004];
- possiedono più massa magra [Syrotuik et al., 2004].

Un ulteriore fattore che potrebbe influenzare l'accumulo di creatina intramuscolare è la regolazione dei trasportatori della sostanza. Ad oggi la ricerca su questo aspetto è molto limitata, e la maggior parte di essa è stata condotta su animali, per cui non è chiaro se potrebbe essere un fattore rilevante o meno. [Schoch et al., 2006]

In una situazione di non integrazione, una persona di 154 libbre ha circa 120 grammi di creatina all'interno del proprio corpo, principalmente nel fegato e nei muscoli. [Kreider RB et al., 2017]

Mediamente, la quantità di creatina totale (comprendendo sia creatina che fosfocreatina) nel corpo umano è di circa 120 mmol/kg di massa muscolare, in caso di integrazione la quantità stoccata può arrivare circa a 160 mmol/kg. [Hultman E et

al., 1996]

Una volta interrotta l'integrazione orale di creatina, le riserve muscolari ritornano ad avere una concentrazione basale dopo circa 4-6 settimane. [Vandenberghe K et al., 1997; Greenhaff PL et al., 1993]

5.2 L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA LE SCORTE DI GLICOGENO MUSCOLARE?

L'assunzione concomitante di creatina e carboidrati migliora lo stoccaggio di creatina (si veda capitolo 6), ma un ulteriore effetto sembra presentarsi quando queste due sostanze sono assunte insieme: un aumento della sintesi di glicogeno. [Green et al., 1996] Diversi studi hanno però riscontrato che solo durante la fase di carico di creatina si nota l'aumento delle scorte di glicogeno muscolare, che durante la fase di mantenimento non rimangono altrettanto elevate. [Nelson et al., 2001; Van Loon et al., 2004] La probabile spiegazione di questo fenomeno è che l'assunzione di creatina promuove l'attività dei trasportatori GLUT-4 presenti sulla membrana delle cellule muscolari che favoriscono l'ingresso di glucosio all'interno della cellula dal flusso ematico. [Derave et al., 2003]

Il maggiore aumento di stoccaggio di glicogeno muscolare spiegherebbe anche l'aumento di peso corporeo causato dalla creatina. [Nelson et al., 2001] Un grammo di glicogeno ha la capacità di trattenere circa 3 grammi di acqua [Olsson KE et al., 1970], di conseguenza un aumento del glicogeno muscolare aumenta parecchio anche il contenuto di acqua della cellula, andando a contribuire ulteriormente all'aumento di peso. [Kutz MR et al., 2003]

In conclusione, l'integrazione di creatina sembra essere in grado di aumentare lo stoccaggio di glicogeno muscolare, quantomeno nella fase di carico; non sono state invece confermate proprietà analoghe nella fase di mantenimento, o tramite altri protocolli di assunzione senza carico.

5.3 L'INTEGRAZIONE DI CREATINA MIGLIORA LA PERFORMANCE SPORTIVA AD ALTA INTENSITÀ E LA MASSA MAGRA?

Ad oggi, la creatina sembra essere l'integratore più efficace per quanto concerne il miglioramento della massa magra e della capacità anaerobica. Moltissimi studi ne hanno riscontrato gli effetti positivi sulla performance: una review del 2003 ha esaminato oltre 300 studi condotti sull'argomento, di questi circa il 70% ha riscontrato effetti statisticamente significativi sugli effetti ergogenici della creatina, mentre il rimanente 30% non ha trovato variazioni significative. Nessuno studio ha riportato un effetto ergolitico sulla performance anche se in alcuni è stato suggerito che l'aumento di peso potrebbe essere uno svantaggio in sport come la corsa o il nuoto. Mediamente l'incremento della performance era del 10-15%, dipendentemente dalla variabile di interesse. Ad esempio, è riportato che migliora la forza massimale e la potenza del 5-15%, nonché la capacità di ripetere tali prestazioni a distanza di poco tempo del 5-15%, la performance nello sprint dell'1-5% e negli sprint ripetuti del 5-15%. Quasi tutti gli studi indicano che l'integrazione di creatina incrementa la massa corporea di circa 1-2 kg durante la prima settimana. [Richard B Kreider, 2003] L'efficacia della creatina come integratore per la performance è stata dimostrata anche in altri ambiti sportivi: ad esempio l'aumento della potenza nei ciclisti, l'aumento della prestazione nello sprint, nel nuoto e nel calcio. [Meto et al., 2004; Volek et al., 1997; Preen et al., 2001] Altri studi a lungo termine (12 settimane) hanno dimostrato che in termini di guadagno di massa muscolare, l'integrazione di creatina insieme all'allenamento con i pesi comporta mediamente un incremento di 2-4 libbre di muscolo aggiuntive rispetto al placebo. [Volek et al., 1999] Gli aumenti di massa muscolare sembrano essere conseguenti ad una migliorata capacità di eseguire esercizi ad alta intensità tramite la maggiore fosfocreatina disponibile e la potenziata sintesi dell'ATP, consentendo quindi agli atleti di allenarsi più duramente promuovendo una maggiore ipertrofia muscolare. [Willoughby et al., 2001; Willoughby et al., 2003; Kreider et al., 2004]

In conclusione, l'enorme numero di studi condotti ci consente di affermare che la creatina è l'integratore più efficace per incrementare la performance negli esercizi ad alta intensità e nel costruire massa muscolare.

5.4 L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA LA PERFORMANCE ANAEROBICA?

Per esercizio anaerobico si intende l'esercizio cardiovascolare di breve durata e ad

alta intensità, più prolungato dell'allenamento contro resistenze ma troppo intenso per essere mantenuto per più di qualche minuto.

In uno studio condotto su 17 soggetti maschi è stato riscontrato un miglioramento della capacità anaerobica (misurata tramite Wingate test, un test condotto al cicloergometro in cui il soggetto pedala alla massima velocità per 30 secondi). [Lydia Law et al., 2009] Un altro studio condotto su 10 donne ha riscontrato anch'esso un incremento nella performance anaerobica. [Joan M Eckerson et al., 2004] Altri studi hanno rilevato effetti ergogenici sulla prestazione anaerobica, seppur di lieve entità, per cui si può concludere che l'integrazione di creatina abbia un effetto ergogenico rispetto a tale caratteristica.

5.5 L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA LA PERFORMANCE AEROBICA?

Per esercizio aerobico si intende l'esercizio cardiovascolare che non rientra nella categoria dell'esercizio anaerobico, e che può quindi essere svolto per periodi di tempo più lunghi.

In uno studio in cui venivano somministrati 20 grammi di creatina per 7 giorni e 5 grammi nei giorni a seguire a 15 soggetti, non sono stati riscontrati miglioramenti nella prestazione nell'esercizio aerobico. [Reardon et al., 2006] Gli stessi risultati sono stati confermati anche da un altro studio su 55 soggetti in cui sono stati somministrati 20 grammi di creatina per 5 giorni. [Smith et al., 2011] Esistono altri studi ma anch'essi non hanno riscontrato alcun beneficio nella performance aerobica, si può dunque concludere che la supplementazione di creatina non conferisce alcun effetto ergogenico su di essa.

5.6 L'INTEGRAZIONE DI CREATINA INCREMENTA IL PESO CORPOREO?

L'integrazione di creatina sembra incrementare il peso corporeo: in uno studio condotto su 17 maschi a cui sono stati somministrati 30 grammi di creatina al giorno per 2 settimane e 15 grammi al giorno per le successive due, è stato riscontrato un incremento medio di peso corporeo di quasi 2 kg, principalmente causato dall'incremento di acqua corporea, non ci sono state infatti variazioni nei livelli di massa grassa dei soggetti e l'intake calorico dei soggetti è rimasto lo stesso.

[Matthew R Kutz et al., 2003]

Oltre all'incremento di acqua corporea, in altri studi è stato esaminato che l'aumento di peso corporeo è determinato anche dall'aumento del volume cellulare causato dall'azione favorevole della creatina sullo stoccaggio di glicogeno muscolare. [Green et al., 1996] (si veda il capitolo 5.2)

CAPITOLO 6: FORME DI CREATINA, MODALITÀ DI ASSUNZIONE E RISCHI PER LA SALUTE

6.1 DIFFERENTI FORME DI CREATINA

Esistono diverse tipologie di creatina sul mercato, dalla semplice creatina monoidrato a composti creati allo scopo di migliorare la solubilità e l'efficacia.

6.1.1 CREATINA MONOIDRATO

È la forma di creatina più comune ed è stata introdotta sul mercato a partire dai primi anni '90. Si può trovare venduta singolarmente, oppure all'interno di integratori alimentari composti dalla miscela di diverse sostanze, ad esempio i mass gainer, dei supplementi utilizzati nel mondo del fitness e del bodybuilding composti da carboidrati, grassi, proteine e altre sostanze, come la creatina monoidrato.

La quantità di creatina presente nella sostanza differisce da una forma all'altra, nella monoidrato è presente l'87.9% di creatina, il valore più alto tra tutte le forme esistenti. Uno dei motivi per cui sono stati creati dei composti differenti dalla creatina monoidrato è la sua scarsa solubilità in acqua: un litro d'acqua è in grado di dissolvere 14 g di creatina a 20°C (aumentando la temperatura la solubilità aumenta). [Jager et al., 2011]

6.1.2 CREATINA ETIL-ESTERE (CEE)

La creatina etil-estere possiede una struttura chimica diversa dalla normale monoidrato, che teoricamente dovrebbe consentirle di entrare nelle cellule senza

l'intervento di proteine trasportatrici, che normalmente sono collocate all'interno della cellula e si occupano di fare entrare la creatina all'interno.

Nella pratica questa forma di creatina non ha causato una maggiore concentrazione di creatina muscolare in confronto al placebo utilizzato nello studio, e di conseguenza non ha dimostrato di avere alcun effetto ergogenico. [Spillane et al., 2009]

6.1.3 CREATINA TAMPONATA

Nota sul mercato come Kre Alkalyn, la creatina tamponata viene prodotta ad un pH più alto della monoidrato, e questo, secondo quanto riportato sul sito del produttore [All American EFX. *Kre-Alkalyn - The World's Most Potent Creatine*. <http://krealkalyn.com>], permetterebbe a questa forma di creatina di mantenersi più stabile all'interno dello stomaco, venendo degradata più lentamente in creatinina, caratteristica che dovrebbe consentirle di essere più biodisponibile della creatina monoidrato, promuovendo una maggiore ritenzione muscolare di creatina e quindi maggiori adattamenti in risposta all'allenamento. [Jagim et al., 2012]

Dato che la ritenzione muscolare dovrebbe essere maggiore, assumere la creatina tamponata dovrebbe consentire di utilizzarne minori quantità a parità di effetti ergogenici rispetto alla monoidrato. [Jagim et al., 2012]

Nonostante le aspettative, le ricerche hanno dimostrato che la creatina tamponata non abbia effetti superiori alla monoidrato, risultando dunque una versione più costosa della stessa. [Jagim et al., 2012]

6.1.4 SIERO DI CREATINA

Le ricerche hanno dimostrato che il siero di creatina non garantisce effetti di alcun tipo, complice il fatto che la creatina tende a degradarsi nei liquidi, convertendosi nel metabolita tossico creatinina. [Jager et al., 2011; Gillet et al., 2004]

Uno studio condotto sul siero di creatina Serum ATP Advantage ha riscontrato un contenuto del 90% di creatinina. [Harris et al., 2004]

6.1.5 CREATINA EFFERVESCENTE

Questa forma di creatina ha dimostrato di avere una migliore solubilità in acqua

rispetto alla normale creatina monoidrato, ma non ne possiede i caratteristici effetti ergogenici. [Ganguly et al., 2003; Falk et al., 2003]

6.1.6 CREATINA MAGNESIO CHELATO

La creatina magnesio chelato, come suggerisce il nome, è un composto che unisce la normale creatina monoidrato con il minerale magnesio, allo scopo di migliorare l'assimilazione della creatina e avere quindi un effetto ergogenico superiore alla normale monoidrata, ma gli studi effettuati su questa variante non hanno dimostrato vantaggi. [Selsby et al., 2004]

6.1.7 CREATINA CITRATO

La creatina citrato è un composto formato da creatina, acido citrico e fosforo. Sono stati condotti diversi studi che hanno confermato l'efficacia di questo integratore, che consente di incrementare la capacità anaerobica [Eckerson et al., 2004], di ritardare l'insorgenza della fatica neuromuscolare durante il cicloergometro [Smith et al., 2007], di migliorare la prestazione nell'esercizio intermittente [Jager et al., 2008], e di aumentare la soglia ventilatoria durante l'HIIT [Graef et al., 2009]. Nonostante gli effetti benefici della creatina citrato sulla performance siano confermati, non sono ancora stati condotti studi che confrontino questo integratore con la creatina monoidrato.

6.1.8 CREATINA MALATO

Composta da tre molecole di creatina monoidrato legate ad una molecola di acido malico, la creatina malato è commercializzata con la promessa di avere una maggiore solubilità, digeribilità, biodisponibilità, ridurre l'incidenza di disturbi gastrici e migliorare gli effetti ergogenici rispetto alla monoidrato. In realtà non sono stati condotti studi che abbiano analizzato e confermato tali effetti.

6.1.9 CREATINA PIRUVATO (CPY)

La creatina piruvato è una combinazione di creatina e piruvato, entrambi svolgono un ruolo determinante nella produzione di energia e nella sintesi proteica. Dato che il piruvato stimola l'estrazione di glucosio dal sangue nel muscolo durante l'esercizio e a riposo, è stato supposto che potesse aiutare nelle prestazioni di endurance, ma le

ricerche attuali sembrano fornire risultati discordanti.

In uno studio sono stati somministrati 7 grammi di creatina piruvato al giorno per 7 giorni a ciclisti allenati, e non sono stati riscontrati miglioramenti rispetto al gruppo di controllo [Schuylenbergh et al., 2003], mentre in un altro studio 7,5 grammi somministrati per 5 giorni a dei canoisti olimpici sono stati sufficienti per un incremento della velocità di remata e una riduzione della concentrazione di lattato ematico. [Nuttilla S., 2000]. In un altro studio la CPY è stata confrontata con la creatina citrato, tramite la supplementazione delle sostanze per 4 settimane: la creatina piruvato si è dimostrata leggermente superiore nell'incrementare la performance nell'esercizio aerobico rispetto alla creatina citrato. [Jäger et al., 2008]

Sebbene alcuni risultati siano incoraggianti, sono necessarie ulteriori ricerche per poter valutare l'efficacia di questo composto.

6.1.10 CREATINA TAURINATO

La creatina taurinato è composta dalla creatina e dalla taurina, un amminoacido con funzione insulino-mimetica [Kulakowski et al., 1984] (l'insulina provoca la migrazione dei recettori GLUT-4 nella membrana cellulare, favorendo l'assorbimento di glucosio da parte della cellula), e ciò porterebbe un miglioramento nell'assorbimento del glucosio nei muscoli.

Un altro presunto effetto benefico della creatina taurinato è la maggiore ritenzione di creatina, dato che dovrebbe limitare la formazione di creatinina. Ad oggi queste ipotesi non sono state confermate, dunque sarebbero necessari degli studi a riguardo.

6.1.11 CREATINA GLUCONATO

La creatina gluconato è formata da una molecola di creatina legata ad una di acido gluconico, un derivato del glucosio. Dato che le ricerche hanno dimostrato una migliore ritenzione muscolare della creatina quando assunta in concomitanza con

carboidrati (o altre fonti che alzano l'insulina), è stato creato questo abbinamento. Anche per questo composto, tuttavia, non sono state svolte ricerche a conferma di queste teorie.

Al termine di questo excursus sulle diverse tipologie di creatina presenti sul mercato, la conclusione che pare evidente è che nessuna di esse si sia dimostrata superiore alla classica creatina monoidrato che, anche in virtù del suo più basso costo, risulta essere la scelta migliore quando si voglia integrare questa sostanza per ottenerne i suoi molteplici benefici.

6.2 MODALITÀ DI ASSUNZIONE

Esistono due diverse modalità di assunzione di questo integratore.

Il protocollo di assunzione più utilizzato in passato è quello che prevede una fase di "carico" di creatina, seguita da una fase di mantenimento. La fase di carico è caratterizzata dall'assunzione di una grande quantità di creatina, 20 grammi al giorno per 5-7 giorni, suddivisa in quattro assunzioni giornaliere di 5 grammi equamente distribuite nell'arco della giornata. Questa tipologia di integrazione ha dimostrato di poter incrementare le riserve muscolari di creatina del 20%. [Hultman E et al., 1996]. In alternativa, viene utilizzato anche un dosaggio di 0.3 g/kg/giorno diviso in 4 volte allo stesso modo, dato che la quantità di creatina immagazzinata ed utilizzata varia in base al peso corporeo. [Kreider RB et al., 2017] In seguito al periodo di carico, le riserve di creatina sono completamente sature e l'integrazione ha lo scopo di sostituire la creatina che viene degradata ogni giorno. Gli studi sembrano concordi sul fatto che sia sufficiente una quantità di 3-5 grammi di sostanza al giorno per mantenere sature le riserve muscolari. [Green AL et al., 1996; Harris RC et al., 1992].

Oltre al protocollo con la fase di carico e quella di mantenimento, alcuni studi hanno riportato che l'assunzione cronica, senza nessuna fase di carico, è altrettanto efficace per aumentare la creatina muscolare (3 g/giorno per 28 giorni) [Hultman et al., 1990], così come la massa muscolare e la forza (6 g/giorno per 12 settimane) [Willioughby DS et al., 2001] L'assunzione cronica senza fase di carico ha il vantaggio di ottenere gli stessi risultati utilizzando una minore quantità di creatina. Di contro, la saturazione delle riserve di creatina avviene più lentamente, con

conseguente ritardo degli effetti ergogenici desiderati.

6.2.1 TEMPI DI ASSUNZIONE (TIMING)

Per massimizzare l'efficacia dell'integrazione, la ricerca si è concentrata anche sul capire quale sia il migliore momento della giornata in cui assumere la creatina. Il problema non si pone per quanto riguarda la fase di carico dato che i 20 grammi suggeriti vengono assunti in quattro momenti distinti della giornata. La questione sorge quando si passano ad esaminare la fase di mantenimento oppure il protocollo ad assunzione costante senza carico.

Alcune ricerche suggerirono che "L'ingestione di proteine o di creatina in prossimità delle sessioni di allenamento con sovraccarichi può essere più utile per aumentare la massa muscolare e la forza che l'ingestione di proteine o creatina in altri momenti della giornata, probabilmente a causa di un aumento del flusso sanguigno causato dall'allenamento e quindi di un maggiore trasporto di aminoacidi e creatina verso il muscolo scheletrico" [Candow DG et al., 2008]

Diversi studi hanno però dimostrato che l'assunzione di creatina prima dell'allenamento non ha portato ad un incremento delle prestazioni nello sprint rispetto al placebo, smentendo la teoria che la creatina ingerita possa essere immediatamente utilizzata. [Preen et al., 2002]. L'assunzione di creatina pre-esercizio non ha un impatto sulle alterazioni delle risposte ormonali (testosterone, GH e cortisolo) post-allenamento indotte dall'esercizio coi pesi rispetto al placebo. [Eijnde BO et al., 2001]

La maggiore efficacia di un'assunzione di creatina post allenamento è stata invece confermata dagli studi svolti. In uno studio su 19 culturisti, l'assunzione di creatina post allenamento ha prodotto risultati superiori rispetto all'assunzione pre allenamento, per quanto concerne la forza e la composizione corporea. [Antonio J et al., 2013]

In sintesi, la ricerca ci consente di affermare che il momento migliore in cui assumere la creatina (per quanto riguarda la fase di mantenimento e il protocollo senza carico) sia nell'immediato post allenamento.

6.2.2 STRATEGIE PER IL MIGLIORAMENTO DELL'ASSIMILAZIONE

Diversi studi hanno dimostrato che la captazione di creatina da parte del muscolo scheletrico migliora se essa viene assunta in concomitanza con dei nutrienti che stimolano la produzione di insulina, come ad esempio i carboidrati. [Green et al., 1996] [Steenge et al., 1998] Dato che l'insulina è secreta in risposta ad un incremento della glicemia, è stato suggerito che assumere carboidrati con un alto indice glicemico potesse incrementare ulteriormente la captazione di creatina. In realtà non è l'indice glicemico a determinare l'aumento dei livelli insulinemici, ma piuttosto il carico glicemico. [Salmeron et al., 1997]

L'indice glicemico (IG) è un numero da 0 a 100 che viene assegnato ad un alimento (con il valore 100 assegnato al glucosio puro), che rappresenta l'incremento relativo di glucosio nel sangue due ore dopo aver consumato tale alimento. [Glycemic Index Defined. Glycemic Research Institute. 2018] Il carico glicemico è un numero che, alla stregua dell'indice glicemico, rappresenta l'incremento di glucosio ematico dopo aver ingerito un determinato alimento. Il carico glicemico (CG) tiene però conto sia di quanti carboidrati ci sono nell'alimento, sia di quanto verrà incrementato il glucosio ematico da ogni grammo di carboidrati contenuto nell'alimento. È pertanto basato sull'indice glicemico ed è calcolato moltiplicando i grammi di carboidrati contenuti nell'alimento per l'indice glicemico dell'alimento, dividendolo in seguito per 100. [Glycemic Load Defined. Glycemic Research Institute. 2013]

Di conseguenza, per stimolare il picco glicemico e insulinico è suggeribile consumare fonti glucidiche ad alto CG, ad esempio il glucosio o le maltodestrine. [Anderson et al., 2010; Pannoni N., 2011; Leiper et al., 2000]

I carboidrati non sono l'unico nutriente in grado di stimolare il rilascio di insulina, infatti anche le proteine hanno questo effetto, anche se più modesto. Diversi studi sono stato condotti sull'argomento e, nonostante l'incremento di insulina nel sangue dipenda dal tipo di carboidrato e proteina, sembra che mentre 100 grammi di carboidrati portano ad un incremento del 300-500% di insulina, 64 grammi di proteine causano un aumento del 100-200%. Negli stessi studi è stato provato anche ad assumerli insieme, e l'aumento riscontrato è stato del 600-800%. [Pallotta JA et al., 1968; Rabinowitz et al., 1966] Tra le proteine che maggiormente causano una

secrezione di insulina ci sono le proteine del siero del latte [Gattàs et al., 2007] e molti amminoacidi semplici [Floyd et al., 1966]: è possibile affermare che l'assunzione contemporanea di diverse fonti insulinogeniche aumenta la secrezione di insulina. [Van Loon et al., 2000]

Ciò che incrementa la ritenzione di creatina sembra essere la secrezione di insulina, non la presenza di carboidrati, pertanto è possibile migliorarne l'assunzione senza assumere carboidrati. [Steenge et al., 1998]

6.2.3 L'INTEGRAZIONE PROLUNGATA DI CREATINA RIDUCE LA SUA EFFICACIA?

Alcuni studi hanno rilevato una diminuzione dei trasportatori di creatina dopo un uso prolungato, ragion per cui è stato ipotizzato che fosse necessario ciclizzarne l'assunzione per far tornare i trasportatori ai livelli iniziali. [Guerrero-Ontiveros ML et al., 1998] Dopo 3-6 mesi di assunzione di creatina, i trasportatori di creatina sono diminuiti significativamente, ma questo studio (e anche altri successivi) fu condotto su animali utilizzando dosi di creatina tra le 5 e le 10 volte maggiori rispetto a quelle utilizzate nell'uomo. [Brault et al., 2003; Murphy et al., 2001]

Successivamente, uno studio condotto sugli umani e con quantità di creatina solitamente utilizzati per l'integrazione non ha riscontrato nessuna diminuzione dei trasportatori della creatina, anche dopo 4 mesi di integrazione. [Tarnopolsky et al., 2003]

Dato che ad oggi gli studi sugli umani non hanno trovato effetti negativi sulle proteine trasportatrici della creatina, sembrerebbe che la ciclizzazione di questo integratore sia inutile, pertanto anche il protocollo di carico perderebbe questo suo presunto beneficio.

6.3 RISCHI PER LA SALUTE

Evidenze cliniche hanno dimostrato che la creatina è uno degli integratori più sicuri,

data la scarsa associazione con effetti indesiderati (a parte la possibile insorgenza di diarrea se la creatina viene assunta con poca acqua). Uno dei miti più comuni riguardo alla supplementazione di questo integratore è la sua possibile pericolosità per i reni, dato che viene filtrata attraverso di essi e successivamente espulsa. La preoccupazione che la creatina potesse essere dannosa per la funzione renale nacque nel 1998 in seguito ad uno studio che riscontrò un peggioramento nella velocità di filtrazione glomerulare (GFR) in un uomo di 25 anni che presentava in precedenza problemi renali. [Pritchard et al., 1998] In seguito altri studi riscontrarono effetti negativi sulla funzione renale. [Koshy et al., 1999; Thorsteinsdottir et al., 2006] Innumerevoli studi hanno esaminato la questione, concludendo univocamente che la creatina non causi alcun danno sull'uomo né a breve né a lungo termine. [Poortmans et al., 1997; Terjung et al., 2000; Robinson et al., 2000]

Uno studio ha esaminato la funzione renale di 36 atleti sani che consumavano 10 g di creatina al giorno, concludendo che dopo 12 settimane non ci fossero effetti avversi per la salute. [Kuehl et al., 2000] Un altro studio, condotto su soggetti malati di Parkinson, non registrò nessuna alterazione dei marker di funzionalità renale, sebbene i soggetti avessero assunto 4 g di creatina al giorno per 2 anni. [Bender et al., 2008] Nel 1999 fu condotto uno studio della durata di 5 anni su giocatori di calcio sani che assunsero dosaggi fino a 15,75 g al giorno, ma neanche in questo caso furono registrati effetti dannosi per i reni. [Poortmans et al., 1999]

Ad oggi mancano studi su soggetti umani con problemi renali preesistenti, sebbene negli animali non siano stati registrati effetti negativi nemmeno in presenza di patologie preesistenti. [Taes et al., 2003]

È interessante evidenziare che negli ultimi anni è stata addirittura proposta l'integrazione di creatina per soggetti con problemi renali e pazienti dializzati, poiché i reni hanno bisogno di creatina e fosfocreatina per le loro funzioni fisiologiche [ML Guerrero et al., 1997] e questi soggetti hanno dei livelli cronicamente bassi di queste molecole, visto che la sintesi di creatina endogena parte nei reni e nei pazienti con problemi renali questo processo è ridotto. Inoltre, i pazienti dializzati perdono creatina nel processo di dialisi stessa e per questo hanno le riserve di questa sostanza deplete. Un'integrazione di creatina in questi soggetti dovrebbe migliorare la forza muscolare, la coordinazione, le funzioni cerebrali e alleviare la depressione e

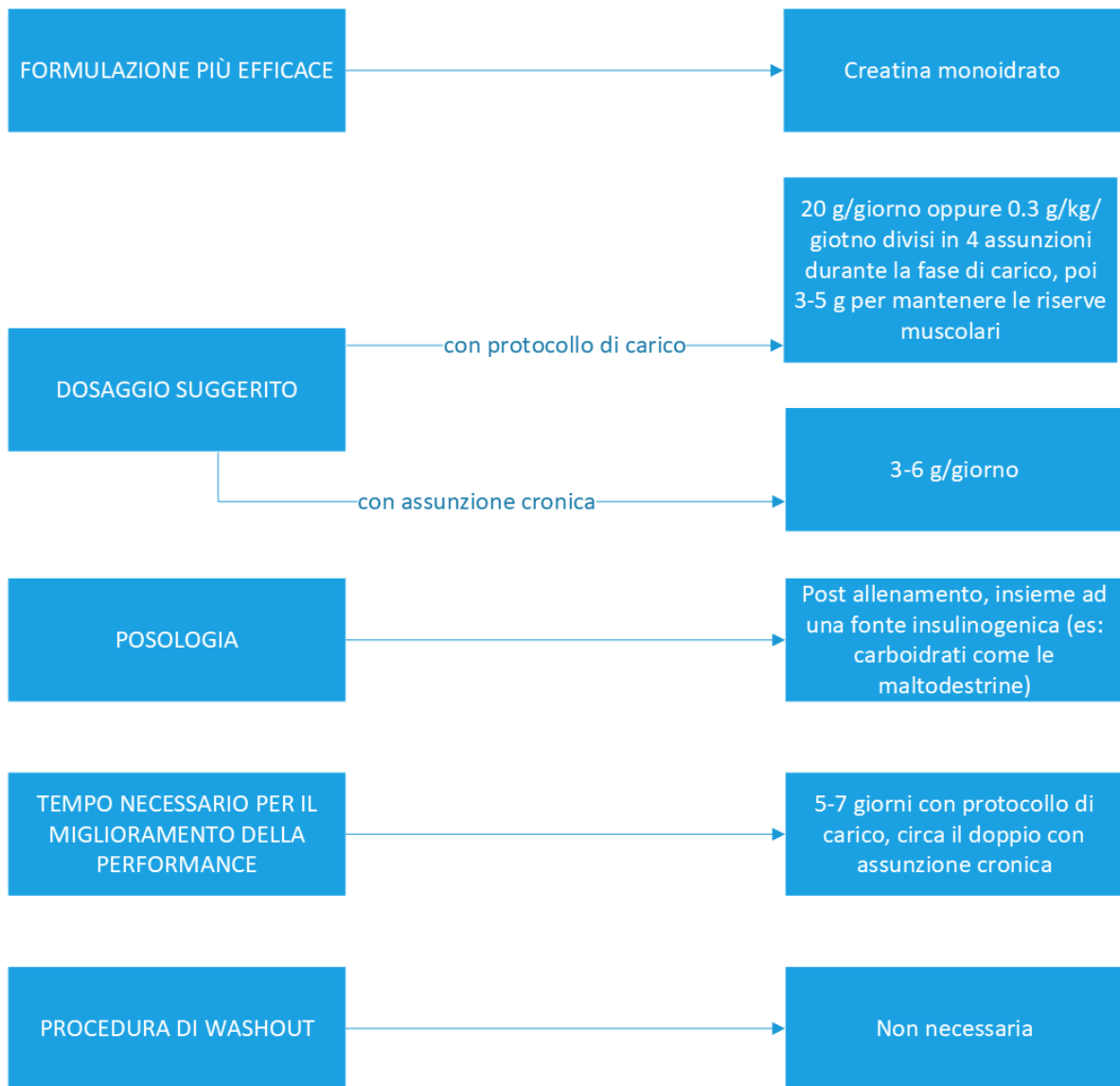
la fatica cronica, disturbi comuni in questa tipologia di pazienti. [Wallimann et al., 2017]

7. CONCLUSIONE: VADEMECUM SULL'UTILIZZO DELLA CREATINA

Analizzando i dati della letteratura scientifica, si può affermare con relativa sicurezza che l'integrazione di creatina causi effetti positivi su determinate caratteristiche fisiche, causate dall'incremento delle riserve muscolari di creatina quando l'integratore viene assunto per via orale. Gli effetti che tale integrazione fornisce sono i seguenti: incremento del peso corporeo (principalmente massa muscolare, glicogeno muscolare e acqua), incremento della performance anaerobica di brevissima durata ed alta intensità (come l'allenamento contro resistenze), incremento della performance anaerobica di media intensità e durata (qualche minuto).

Esistono due diverse modalità di assunzione che garantiscono un incremento delle scorte muscolari di creatina e di conseguenza un aumento delle caratteristiche sopra riportate: il protocollo con fase di carico e successivo mantenimento, e il protocollo con assunzione cronica. Entrambi hanno dimostrato di essere ugualmente efficaci.

A fronte di miglioramenti significativi delle suddette caratteristiche, è possibile affermare che la supplementazione di creatina possa essere utile in caso di sport di forza e potenza, che richiedono sforzi brevissimi o brevi (non oltre pochi minuti), mentre non sembra risultare utile in sport di resistenza che richiedono sforzi aerobici. Nonostante gli effetti positivi possano far pensare che per sport che si compongono di sforzi anaerobici brevi sia sempre vantaggioso integrare la creatina, è fondamentale analizzare ogni singolo caso, dato che l'incremento di peso corporeo generato dalla creatina potrebbe rivelarsi svantaggioso in determinate circostanze, sia perchè potrebbe peggiorare direttamente alcune prestazioni specifiche, sia perchè potrebbe essere causa di un passaggio ad una categoria di peso superiore, situazione in cui si affronterebbero avversari più performanti.



BIBLIOGRAFIA

1. Dietary Supplement Labels: Key Elements Office of Inspector General, Dept of Health and Human Services (2003).
2. Committee on the Framework for Evaluating the Safety of Dietary Supplements, Food and Nutrition Board, Board on Life Sciences, Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies (2004). *Dietary supplements a framework for evaluating safety*. Washington, D.C.: National Academies Press. p. ES-1-ES-3.
3. Integratori alimentari e Linee guida ministeriali (LGM) (salute.gov.it)
4. EUR-Lex - 32002L0046 - EN - EUR-Lex (europa.eu)
5. [Nutrition Business Journal. Supplement Business Report 2016. New York, NY: Penton, 2017]
6. [*Trends and drivers of sport nutrition Industry”, Euromonitor International 2018*]
7. [Tscholl P, Alonso JM, Dollé G, Junge A, Dvorak J. The use of drugs and nutritional supplements in top-level track and field athletes. *Am J Sports Med* 2010;38:133-40];ù
8. LaBotz M, Griesemer BA. Use of performance-enhancing substances. *Pediatrics* 2016 Jul;138(1). pii: e20161300. doi: 10.1542/peds.2016-1300];
9. NCAA National Study of Substance Use Habits of College Student-Athletes,2014
10. Knapik JJ, Steelman RA, Hoedebecke SS, Austin KG, Farina EK, Lieberman HR. Prevalence of dietary supplement use by athletes: systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2016;46:103-23.
11. Greenhaff et al. *Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis*. *Am J Physiol* 1994, 266:E725-30.
12. Syrotuik DG, Bell GJ. *Acute creatine monohydrate supplementation: A*

descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. J Strength Cond Res. 2004;18:610–617.

13. Kreider RB. *Creatine in Sports*. In: Antonio et al. Essentials of Sport Nutrition & Supplements. Springer, 2009. ISBN 1597453021

14. Schoch et al. The Regulation and Expression of the Creatine Transporter: A Brief Review of Creatine Supplementation in Humans and Animals. J Int Soc Sports Nutr. 2006; 3(1): 60–66.

15. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, Candow DG, Kleiner SM, Almada AL, Lopez HL. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. J Int Soc Sports Nutr. 2017;14:18.

16. Jäger et al. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. Amino Acids. 2011 May; 40(5): 1369–1383.

17. Spillane et al. The effects of creatine ethyl ester supplementation combined with heavy resistance training on body composition, muscle performance, and serum and muscle creatine levels. J Int Soc Sports Nutr. 2009 Feb 19;6:6.

18. Jagim et al. A buffered form of creatine does not promote greater changes in muscle creatine content, body composition, or training adaptations than creatine monohydrate. J Int Soc Sports Nutr. 2012 Sep 13;9(1):43.

19. Barr D. Creatine Controversy. www.t-nation.com. 27 Sept, 2005.

20. Gill et al. Creatine serum is not as effective as creatine powder for improving cycle sprint performance in competitive male team-sport athletes. J Strength Cond Res. 2004 May;18(2):272-5.

21. Harris et al. The creatine content of Creatine Serum and the change in the plasma concentration with ingestion of a single dose. J Sports Sci. 2004 Sep;22(9):851-7.

22. Ganguly et al. Evaluation of the stability of creatine in solution prepared from effervescent creatine formulations. AAPS PharmSciTech. 2003;4(2):E25.

23. Falk et al. Effects of effervescent creatine, ribose, and glutamine supplementation on muscular strength, muscular endurance, and body composition. J Strength Cond Res. 2003 Nov;17(4):810-6.
24. Selsby et al. Mg²⁺-creatine chelate and a low-dose creatine supplementation regimen improve exercise performance. J Strength Cond Res. 2004 May;18(2):311-5.
25. Eckerson et al. Effect of two and five days of creatine loading on anaerobic working capacity in women. J Strength Cond Res. 2004;18(1):168–173
26. Smith et al. Effects of creatine loading on electromyographic fatigue threshold during cycle ergometry in college-aged women. J Int Soc Sports Nutr. 2007;4:20. doi: 10.1186/1550-2783-4-20.
27. Jäger et al. The effects of creatine pyruvate and creatine citrate on performance during high intensity exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2008 Feb 13;5:4.
28. Graef e al. The effects of four weeks of creatine supplementation and high-intensity interval training on cardiorespiratory fitness: a randomized controlled trial. J Int Soc Sports Nutr. 2009;6:18.
29. Schuylenbergh et al. Effects of oral creatine-pyruvate supplementation in cycling performance. Int J Sports Med. 2003;24(2):144–150.
30. Nuuttilla S. Edustusmelojat testasivat kreatiinipyruvaatin. Suomen urheilulehti 23 (4), 2000.
31. Cannan RK, Shore A (1928). "The creatine-creatinine equilibrium. The apparent dissociation constants of creatine and creatinine". *The Biochemical Journal*. **22** (4): 920–9. doi:10.1042/bj0220920. PMC 1252207. PMID 16744118.
32. Folin O, Denis W (1912). "Protein metabolism from the standpoint of blood and tissue analysis". *Journal of Biological Chemistry*. **12** (1): 141–61. doi:10.1016/S0021-9258(18)88723-3.
33. Stoppani J (May 2004). Creatine new and improved: recent high-tech

advances have made creatine even more powerful. Here's how you can take full advantage of this super supplement. Muscle & Fitness. Retrieved 29 March 2010.

34. "Supplement muscles in on the market". National Review of Medicine. 30 July 2004. Archived from the original on 16 November 2006. Retrieved 25 May 2011.

35. Eggleton P, Eggleton GP (1927). "The Inorganic Phosphate and a Labile Form of Organic Phosphate in the Gastrocnemius of the Frog". *The Biochemical Journal*. **21** (1): 190–5. doi:10.1042/bj0210190. PMC 1251888. PMID 16743804.

36. Fiske CH, Subbarow Y (April 1927). "The nature of the 'inorganic phosphate' in voluntary muscle". *Science*. **65** (1686): 401–3. Bibcode:1927Sci....65..401F. doi:10.1126/science.65.1686.401. PMID 17807679.

37. Neri M et al., Alimentazione, Fitness e Salute: per il wellness, il dimagrimento, la prestazione, la massa muscolare (2013)

38. Seiple RS, et al. Gastric-emptying characteristics of two glucose polymer-electrolyte solutions. 1983. Med. Sci. Sports Exerc., 15:366.

39. Gisolfi CV, et al. Intestinal water absorption from select carbohydrate solutions in humans. 1992. Appl. Physiol., 7:2142.

40. Jeukendrup, Jentjens R. Oxidation of Carbohydrate Feedings During Prolonged Exercise: Current Thoughts, Guidelines and Directions for Future Research^[collegamento interrotto]. Sports Medicine, 2000

41. Fisher-Wellman KH, Bloomer. Lack of effect of a high-calorie dextrose or maltodextrin meal on postprandial oxidative stress in healthy young men. 2010, Int J Sport Nutr Exerc Metab. (5):393-400.

42. Stark KD, et al. Comparison of bloodstream fatty acid composition from African-American women at gestation, delivery, and postpartum. *J Lipid Res*. (2005)

43. Axelrod L, et al. Effects of a small quantity of omega-3 fatty acids on cardiovascular risk factors in NIDDM. A randomized, prospective, double-blind,

controlled study. *Diabetes Care.* (1994)

44. Phelps S et al., Garlic supplementation and lipoprotein oxidation susceptibility, (1993)

45. Steiner M et al., A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids (1996)

46. Englisch W et al., Efficacy of artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia

47. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012,9:33.)ù

48. Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation on Evaluation of Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food Including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria, *Health and Nutritional Properties of Probiotics in Food including Powder Milk with Live Lactic Acid Bacteria (PDF)* ^[collegamento interrotto], in *Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization*

49. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A (July 2012). "Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update". *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* **9** (1): 33. doi:10.1186/1550-2783-9-33. PMC 3407788. PMID 22817979.

50. Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL (July 1996). "Muscle creatine loading in men". *Journal of Applied Physiology.* **81** (1): 232–7. doi:10.1152/jappl.1996.81.1.232. PMID 8828669.

51. Barcelos RP, Stefanello ST, Mauriz JL, Gonzalez-Gallego J, Soares FA (2016). "Creatine and the Liver: Metabolism and Possible Interactions". *Mini Reviews in Medicinal Chemistry.* **16** (1): 12–8. doi:10.2174/1389557515666150722102613. PMID 26202197.

52. Brosnan JT, da Silva RP, Brosnan ME (May 2011). "The metabolic burden of

creatine synthesis". *Amino Acids*. **40** (5): 1325–31. doi:10.1007/s00726-011-0853-y. PMID 21387089. S2CID 8293857.

53. Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL (July 1996). "Muscle creatine loading in men". *Journal of Applied Physiology*. **81** (1): 232–7. doi:10.1152/jappl.1996.81.1.232. PMID 8828669.

54. Hosten, Adrian O. (1990). Walker, H. Kenneth; Hall, W. Dallas; Hurst, J. Willis (eds.). *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations* (3rd ed.). Boston: Butterworths. ISBN 978-0409900774. PMID 21250147.

55. Allen PJ (May 2012). "Creatine metabolism and psychiatric disorders: Does creatine supplementation have therapeutic value?". *Neurosci Biobehav Rev*. **36** (5): 1442–62. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.03.005. PMC 3340488. PMID 22465051.

56. Taylor, E. Howard (1989). *Clinical Chemistry*. New York: John Wiley and Sons. pp. 4, 58–62.

57. Salomons GS, van Dooren SJ, Verhoeven NM, Cecil KM, Ball WS, Degrauw TJ, Jakobs C (2001). "**X-linked creatine-transporter gene (SLC6A8) defect: a new creatine-deficiency syndrome.**" *Am J Hum Genet* 68(6):1497-500. PMID: 11326334

58. Humm A, Fritsche E, Steinbacher S, Huber R (1997). "**Crystal structure and mechanism of human L-arginine:glycine amidinotransferase: a mitochondrial enzyme involved in creatine biosynthesis.**" *EMBO J* 16(12):3373-85. PMID: 9218780

59. Stockler S, Isbrandt D, Hanefeld F, Schmidt B, von Figura K (1996). "**Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: the first inborn error of creatine metabolism in man.**" *Am J Hum Genet* 58(5):914-22. PMID: 8651275

60. Snow RJ, Murphy RM. *Creatine and the creatine transporter: A review*. *Mol Cell Biochem*. 2001;224:169–181.

61. Wyss M, Kaddurah-Daouk R (2000). "Creatine and creatinine metabolism." Physiol Rev 80(3);1107-213. PMID: 10893433
62. Edvardson S, Korman SH, Livne A, Shaag A, Saada A, Nalbandian R, Allouche-Arnon H, Gomori JM, Katz-Brull R "l-arginine:glycine amidinotransferase (AGAT) deficiency: clinical presentation and response to treatment in two patients with a novel mutation." Mol Genet Metab 101(2-3);228-32. PMID: 20682460
63. Ndika JD, Johnston K, Barkovich JA, Wirt MD, O'Neill P, Betsalel OT, Jakobs C, Salomons GS (2012). "Developmental progress and creatine restoration upon long-term creatine supplementation of a patient with arginine:glycine amidinotransferase deficiency." Mol Genet Metab 106(1);48-54. PMID: 22386973
64. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J (May 2011). "Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain" (PDF). *Amino Acids*. **40** (5): 1315–24. doi:10.1007/s00726-011-0852-z. PMID 21390529. S2CID 13755292.
65. Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL (July 1996). "Muscle creatine loading in men". *Journal of Applied Physiology*. **81** (1): 232–7.
66. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, et al. (2017). "International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine". *Journal of the International Society of Sports Nutrition*. **14**: 18.
67. Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL (November 1996). "Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans". *The American Journal of Physiology*. **271** (5 Pt 1): E821-6. doi:10.1152/ajpendo.1996.271.5.E821. PMID 8944667.
68. Harris RC, Söderlund K, Hultman E (September 1992). "Elevation of creatine

in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation". *Clinical Science*. **83** (3): 367–74. doi:10.1042/cs0830367. PMID 1327657.

69. Willoughby DS, Rosene J. *Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression*. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:1674-81.

70. Eijnde BO, Hespel P. *Short-term creatine supplementation does not alter the hormonal response to resistance training*. *Med Sci Sports Exerc*. 2001 Mar;33(3):449-53.

71. Preen et al. *Pre-exercise oral creatine ingestion does not improve prolonged intermittent sprint exercise in humans*. *J Sports Med Phys Fitness*. 2002 Sep;42(3):320-9.

72. Candow DG, Chilibeck PD. *Timing of creatine or protein supplementation and resistance training in the elderly*. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008 Feb;33(1):184-90.

73. Antonio J, Ciccone V. *The effects of pre versus post workout supplementation of creatine monohydrate on body composition and strength*. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013 Aug 6;10(1):36.

74. Poortmans et al. *Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men*. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;76(6):566-7.

75. Terjung et al. *American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation*. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Mar;32(3):706-17

76. Kuehl et al. *Re: Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes*. *Med Sci Sports Exerc*. 2000 Jan;32(1):248-9.

77. Bender et al. *Long-term creatine supplementation is safe in aged patients with Parkinson disease*. *Nutr Res*. 2008 Mar;28(3):172-8.

78. Poortmans JR, Francaux M. *Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes*. *Med Sci Sports Exerc*. 1999 Aug;31(8):1108-10.

79. Taes et al. *Creatine supplementation does not affect kidney function in an animal model with pre-existing renal failure.* *Nephrol Dial Transplant.* 2003 Feb;18(2):258-64.
80. T. Wallimann, U. Riek, M. M. Möddel: *Intradialytic creatine supplementation: A scientific rationale for improving the health and quality of life of dialysis patients.*In: *Medical Hypotheses* 2017 Febr;99, S. 1-14. doi:10.1016/j.mehy.2016.12.002, PMID 28110688.
81. ML.Guerrero, J.Beron, B.Spindler, P.Grosscurth, T.Wallimann and F.Verrey.*Metabolic support of Na⁺ pump in apically permeabilized A6 kidney cell epithelia: role of creatine kinase.*In: *Am J Physiol.* 1997 Feb;272(2 Pt 1):C697-706. doi:10.1152/ajpcell.1997.272.2.C697, PMID 9124314
82. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Mol Cell Biochem.* 2003 Feb;244(1-2):89-94. PMID: 12701815.
83. Volek et al. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Aug;31(8):1147-56.
84. Mero et al. Combined creatine and sodium bicarbonate supplementation enhances interval swimming. *J Strength Cond Res* 2004, 18:306-310.
85. ^ Volek et al. Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *J Am Diet Assoc* 1997, 97:765-70.
86. ^ Preen et al. Effect of creatine loading on long-term sprint exercise performance and metabolism. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:814-21.
87. Willoughby DS, Rosene J. Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Med Sci Sports Exerc* 2001, 33:1674-81.
88. Willoughby DS, Rosene JM. Effects of oral creatine and resistance training on

myogenic regulatory factor expression. Med Sci Sports Exerc 2003, 35:923-929

89. [^] Kreider et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research and recommendations. Sport Nutr Rev J 2004, 1:1-44.

90. Reardon TF, Ruell PA, Fiatarone Singh MA, Thompson CH, Rooney KB. Creatine supplementation does not enhance submaximal aerobic training adaptations in healthy young men and women. Eur J Appl Physiol. 2006 Oct;98(3):234-41. doi: 10.1007/s00421-006-0267-9. Epub 2006 Aug 9. PMID: 16896727.

91. Smith AE, Fukuda DH, Ryan ED, Kendall KL, Cramer JT, Stout J. Ergolytic/ergogenic effects of creatine on aerobic power. Int J Sports Med. 2011 Dec;32(12):975-81. doi: 10.1055/s-0031-1283179. Epub 2011 Nov 30. PMID: 22131203.

92. Law YL, Ong WS, GillianYap TL, Lim SC, Von Chia E. Effects of two and five days of creatine loading on muscular strength and anaerobic power in trained athletes. J Strength Cond Res. 2009 May;23(3):906-14. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181a06c59. PMID: 19387386.

93. Eckerson JM, Stout JR, Moore GA, Stone NJ, Nishimura K, Tamura K. Effect of two and five days of creatine loading on anaerobic working capacity in women. J Strength Cond Res. 2004 Feb;18(1):168-73. doi: 10.1519/1533-4287(2004)018<0168:eotafd>2.0.co;2. PMID: 14971965.

94. Betts, J. Gordon; Young, Kelly A.; Wise, James A.; Johnson, Eddie; Poe, Brandon; Kruse, Dean H.; Korol, Oksana; Johnson, Jody E.; Womble, Mark; Desaix, Peter (6 March 2013). Types of muscle fibers. OpenStax. Retrieved 17 June 2021.

95. Pritchard NR, Kalra PA: Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. Lancet. 1998, 351: 1252-1253. 10.1016/S0140-6736(05)79319-3.

96. Koshy KM, Giswold E, Scheenberger EE: Interstitial nephritis in a patient taking creatine. N Engl J Med. 1999, 340: 814-5. 10.1056/NEJM199903113401017.

97. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD: Acute renal failure in a young weight

lifter taking multiple food supplements including creatine monohydrate. J Renal Nutr. 2006, 16 (4): 341-345.

98. Kulakowski EC, Maturo J. Hypoglycemic properties of taurine: not mediated by enhanced insulin release. Biochem Pharmacol. 1984 Sep 15;33(18):2835-8.

99. Kutz MR, Gunter MJ. Creatine monohydrate supplementation on body weight and percent body fat. J Strength Cond Res. 2003 Nov;17(4):817-21. doi: 10.1519/1533-4287(2003)017<0817:cmsobw>2.0.co;2. PMID: 14636103.

100. Glycemic Index Defined". Glycemic Research Institute. Archived from the original on 2018-09-27. Retrieved 2012-08-01.

101. Glycemic Load Defined". Glycemic Research Institute. Retrieved 8 February 2013.

102. Pallotta JA, Kennedy PJ. Response of plasma insulin and growth hormone to carbohydrate and protein feeding. Metabolism. 1968 Oct;17(10):901-8.

103. Rabinowitz et al. Patterns of hormonal release after glucose, protein, and glucose plus protein. Lancet. 1966 Aug 27;2(7461):454-6.

104. Van Loon et al. Plasma insulin responses after ingestion of different amino acid or protein mixtures with carbohydrate. Am J Clin Nutr. 2000 Jul;72(1):96-105.

105. Pallotta JA, Kennedy PJ. Response of plasma insulin and growth hormone to carbohydrate and protein feeding. Metabolism. 1968 Oct;17(10):901-8.

106. Gattás et al. Glycemic and insulin indices of tube feeding formulas in healthy adults. Rev Med Chil. 2007 Jul;135(7):879-84. Epub 2007 Sep 6.

107. Floyd et al. Stimulation of insulin secretion by amino acids. J Clin Invest. 1966 September; 45(9): 1487–1502.

108. Derave et al. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. J Appl Physiol. 2003 May;94(5):1910-6.

109. Olsson KE, Saltin B. Variation in total body water with muscle glycogen changes

in man. Acta Physiol Scand. 1970 Sep;80(1):11-8.

110. Kutz MR, Gunter MJ. *Creatine monohydrate supplementation on body weight and percent body fat.* J Strength Cond Res. 2003 Nov;17(4):817-21.

111. Nelson et al. *Muscle glycogen supercompensation is enhanced by prior creatine supplementation.* Med Sci Sports Exerc. 2001 Jul;33(7):1096-100.

112. Tarnopolsky et al. *Acute and moderate-term creatine monohydrate supplementation does not affect creatine transporter mRNA or protein content in either young or elderly humans.* Mol Cell Biochem. 2003 Feb;244(1-2):159-66.

113. ^ Brault et al. *Muscle creatine uptake and creatine transporter expression in response to creatine supplementation and depletion.* J Appl Physiol. 2003 Feb 28.

114. ^ Murphy et al. *Creatine transporter protein content, localization, and gene expression in rat skeletal muscle.* Am J Physiol Cell Physiol. 2001 Mar;280(3):C415-22.

115. ^ Guerrero-Ontiveros ML, Wallimann T. *Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle.* Mol Cell Biochem. 1998 Jul;184(1-2):427-37.