

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
Dipartimento di Scienze Biomediche
Corso di Laurea Triennale in Scienze Motorie

Tesi di Laurea

**LA CREATINA COME INTEGRATORE SPORTIVO: ANALISI
TRASVERSALE DALLA CHIMICA AGLI EFFETTI NELLA
PERFORMANCE SPORTIVA**

Relatore: Prof. Stefano Comai

Laureando: Marta Schiavo

N° di matricola: 1236736

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

INTRODUZIONE	2
CAPITOLO 1: Il mondo degli integratori alimentari sportivi	2
1.1 Definizione	3
1.2 Classificazione.....	3
1.3 Perché assumerli?	6
1.4 Considerazioni.....	7
1.4.1 Diffusione nel mercato	8
1.4.2 Doping e integrazione alimentare	8
CAPITOLO 2: Introduzione alla creatina	10
2.1 Cos'è la creatina	10
2.2 Le vie del metabolismo della creatina nei mammiferi	12
2.3 Il meccanismo di funzionamento della creatina chinasi	14
CAPITOLO 3: Creatina e performance sportiva.....	15
3.1 Effetti della creatina legati alla performance sportiva.....	16
3.2 Sport specifici e performance.....	17
3.3 Altre applicazioni della creatina nello sport	24
3.4 Danno muscolare indotto dall'esercizio fisico: azione della creatina	28
CAPITOLO 4: Posologia e modalità di assunzione	32
4.1 Protocollo di integrazione.....	32
4.2 Biodisponibilità.....	33
4.3 Tipologie di creatina in commercio	34
CAPITOLO 5: Effetti collaterali della creatina	35
CAPITOLO 6: Conclusione.....	37
Bibliografia.....	40

INTRODUZIONE

L'integrazione alimentare in ambito sportivo nel corso degli anni si è diffusa sempre di più, sia tra i professionisti che tra i neofiti, senza limiti di età. L'utilizzo di integratori spesso suscita idee ed impressioni sbagliate: chi li confonde con sostanze dopanti, chi ripone poca fiducia nella loro efficacia, chi ne teme arbitrariamente gli effetti collaterali, e chi ne fa utilizzo senza una buona programmazione ed obiettivo.

Lo scopo di questa tesi è quello di analizzare la creatina, uno degli integratori alimentari sportivi più utilizzati, descrivendo le sue proprietà e funzionalità, sfatando anche i falsi miti che la riguardano. Verranno esaminati, in particolare, la sua struttura chimica, i suoi effetti dal punto di vista biochimico e nei processi fisiologici, studiando poi la sua efficacia nella performance sportiva, senza tralasciare però i suoi effetti collaterali e la sua diffusione nel mercato.

CAPITOLO 1: Il mondo degli integratori alimentari sportivi

L'esercizio fisico rappresenta uno strumento importante per guadagnare e mantenere la salute fisica. Tramite la stesura di programmi di allenamento e grazie alla costanza e passione degli atleti è possibile incrementare le prestazioni fisiche ottenendo risultati migliori. Oltre all'aspetto tecnico, è fondamentale che l'attività fisica venga accompagnata da una dieta equilibrata, al fine di poter massimizzare la performance sportiva. Tuttavia, l'idea di utilizzare integratori alimentari o addirittura sostanze illegali, ottenendo risultati in minor tempo, attira molti atleti (Fonte, Pereira, & Fernandes, 2019). Nella società moderna gli integratori alimentari sono molto utilizzati, tra il 40% e il 100% degli atleti ne fa uso, ma un'indagine più approfondita è essenziale per evitarne un uso improprio e per capire cosa viene classificato come integratore.

1.1 Definizione

Attualmente non esiste un'unica definizione di 'integratore alimentare' ma generalmente questi sono riconosciuti come prodotti che completano una dieta sana e utilizzati per aggiungere alcuni elementi all'assunzione di cibo. La Food and Drug Administration (FDA) statunitense definisce il concetto di integratore alimentare come: "...un prodotto destinato all'ingestione che contiene un 'ingrediente dietetico' volto ad aggiungere ulteriore valore nutrizionale alla (integrazione della) dieta". Con il termine 'ingrediente dietetico' ci si riferisce ad una o più combinazioni delle seguenti sostanze: vitamine, minerali, erbe o altri prodotti botanici, aminoacidi, metaboliti, costituenti, estratti e concentrati (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2017).

A livello Europeo la normativa di riferimento riguardante gli integratori alimentari è la direttiva 2001/46/CE, in cui questi vengono definiti come: "prodotti alimentari contenenti fonti concentrate di sostanze nutritive, proposti quali supplementi delle sostanze nutritive assunte con la normale alimentazione". Anche in questo caso tra l'ampia gamma di sostanze nutritive e di altri elementi che costituiscono la composizione degli integratori alimentari, la normativa riconosce: vitamine, minerali, aminoacidi, acidi grassi essenziali, fibre ed estratti di origine vegetale (Gazzetta ufficiale delle Comunità europee, 2002).

1.2 Classificazione

L'Istituto australiano dello sport (AIS) ha classificato gli integratori alimentari in quattro gruppi, per permettere ad atleti professionisti e non di identificarne la loro natura ed utilizzo (Savino, et al., 2019).

➤ GRUPPO A

- ALIMENTI SPORTIVI: Prodotti specializzati utilizzati per fornire una comoda fonte di nutrienti quando non è pratico consumare gli alimenti di tutti i giorni. Ad esempio:
 - Bevande sportive;
 - Gel per lo sport;

- Dolciumi per lo sport;
 - Barrette sportive;
 - Integratori di elettroliti;
 - Integratore di proteine isolate;
 - Integratore di macronutrienti misti.
- **INTEGRATORI MEDICI:** Integratori utilizzati per prevenire o trattare problemi clinici, comprese le carenze di nutrienti diagnosticate. Devono essere utilizzati nell'ambito di un piano più ampio, sotto la guida esperta di un medico/dietista sportivo accreditato. Ad esempio:
- Ferro;
 - Calcio;
 - Multivitaminico;
 - Probiotici;
 - Vitamina D;
 - Zinco.
- **INTEGRATORI ERGOGENICI:** Integratori/ingredienti che possono sostenere o migliorare le prestazioni sportive. Da utilizzare con un protocollo personalizzato e specifico per ogni evento, sotto la guida esperta di un dietologo dello sport accreditato.
- Caffaina;
 - Creatina;
 - Nitrato alimentare/ Succo di barbabietola;
 - Bicarbonato di sodio;
 - Glicerolo;
 - β - Alanina.
- **GRUPPO B** → Considerato per l'uso da parte di singoli atleti identificati nell'ambito di situazioni di ricerca o di monitoraggio clinico.
- **POLIFENOLI ALIMENTARI:** Composti alimentari che possono avere bioattività, tra cui proprietà antiossidanti e antinfiammatorie. Possono

essere consumati in forma alimentare (interi o concentrati) o come estratti isolati. Ad esempio i polifenoli derivati dalla frutta.

- **ANTIOSSIDANTI:** Composti spesso presenti negli alimenti che proteggono dai danni ossidativi causati dai radicali liberi. Ad esempio la Vitamina C.
 - **TASTANTI:** Composti derivati dagli alimenti che interagiscono con i recettori presenti nella bocca e nell'intestino per attivare il sistema nervoso centrale. Ad esempio:
 - Mentolo;
 - Succo di sottaceti;
 - Chinino
 - **ALTRI:** Composti che suscitano interesse per i potenziali benefici sulla funzione, l'integrità e/o il metabolismo dell'organismo. Ad esempio:
 - Supporto al collagene;
 - Carnitina;
 - Integratori di chetoni;
 - Oli di pesce;
 - Curcumina;
 - N-acetilcisteina.
- **GRUPPO C** → Può essere consentito l'uso da parte di atleti identificati in presenza di un'approvazione specifica da parte di un gruppo di esperti di integratori sportivi o di una segnalazione a quest'ultimo.
- **INTEGRATORI:** Sono stati identificati specifici integratori del gruppo C che in precedenza erano stati classificati come gruppo B. Sulla base delle ricerche più recenti, il supporto per il loro uso è meno convincente. Ad esempio:
 - Magnesio;
 - Acido alfa lipoico;
 - HMB;

- BCAA/Leucina;
- Fosfato;
- Prebiotici;
- Vitamina E;
- Tirosina.

➤ **GRUPPO D** → Non deve essere utilizzato dagli atleti secondo l'Agencia mondiale antidoping (WADA).

- STIMOLANTI: come efedrina, stricnina, sibutramina, altri stimolanti vegetali, etc.
- PRO-ORMONI E STIMOLATORI ORMONALI: come DHEA, androstenedione, etc.
- RILASCIATORI DI GH E PEPTIDI;
- BETA-2 AGONISTI;
- MODULATORI SELETTIVI DEL RECETTORE DEGLI ANDROGENI (SARMS)
- MODULATORI METABOLICI
- ETC.

(Australian Government, s.d.)

Gli integratori possono essere ingeriti sotto forme diverse: pillole, barrette, polveri solubili e bevande.

1.3 Perché assumerli?

Diverse sono le ragioni per cui un atleta può arrivare ad assumere integratori alimentari (Philpott, Witard, & Galloway, 2019):

- per correggere o prevenire carenze di nutrienti che possono compromettere la salute o le prestazioni;
- per fornire comodamente energia e nutrienti durante una sessione di esercizio;
- per ottenere un miglioramento indiretto derivante da un allenamento più efficace, riducendo i rischi di infortuni e le sessioni di allenamento;
- per un migliore recupero dalle sessioni allenanti;

- per ottimizzare la massa e la composizione corporea;
- per un guadagno economico (sponsorizzazione) o perché i prodotti sono forniti gratuitamente.

1.4 Considerazioni

Molti atleti attribuiscono grande importanza agli integratori alimentari, spinti dalla convinzione che questi possano determinare l'esito delle competizioni sportive. L'integrazione in realtà svolge un ruolo limitato e marginale, mentre gli elementi determinanti una buona prestazione atletica rimangono il talento, l'allenamento, la tattica e la motivazione. Solo tra sportivi d'élite, quando tutti i partecipanti sono geneticamente dotati, allenati, motivati e la linea tra vittoria e sconfitta si fa sempre più sottile, ci si aggrappa a piccoli fattori come l'integrazione, per provare a fare la differenza e determinare l'esito finale.

Attraverso un piano alimentare completo e sano riusciamo ad assumere quotidianamente le sostanze nutrizionali necessarie a garantire uno stato di benessere generale, senza l'utilizzo di ulteriori integratori che non sostituiscono una dieta equilibrata e non hanno proprietà terapeutiche. La convinzione che naturale equivalga a sano ha contribuito alla diffusione su larga scala di questi supplementi, portando atleti professionisti e non, a farne uso. Gli agonisti ricevono indicazioni da medici dello sport, nutrizionisti, etc., riguardo l'assunzione di questi supplementi. Inoltre, a meno che l'atleta non abbia una carenza di nutrienti l'integrazione potrebbe non portare a miglioramenti nella performance ma ad avere effetti negativi su di essa e sulla salute fisica. Solo dopo esaustive analisi e accertamenti riguardo lo stato di salute dell'atleta i professionisti del settore decidono come intervenire. (Garthe & Maughan, 2017) (Savino, et al., 2019).

1.4.1 Diffusione nel mercato

Gli integratori alimentari sono classificati come una sottocategoria di alimenti, questo implica che i produttori e i distributori di tali prodotti non sono obbligati ad ottenere alcuna autorizzazione prima di commercializzarli. Se farmaci e droghe devono sottostare ad una ferrea regolamentazione farmaceutica, i produttori di integratori alimentari, invece, non sono tenuti a dimostrare la loro sicurezza ed efficacia (Denham, 2017). Gli integratori sono molto pubblicizzati ed ottenerli è facile perché questi possono essere acquistati senza prescrizione medica (Antonio, High-protein diets in trained individuals, 2019).

Al fine di tutelare il consumatore i produttori devono sottostare ad una regolamentazione che varia da un paese all'altro. Negli Stati Uniti, ad esempio, per poter vendere un integratore i produttori devono rispettare alcune norme (U.S. Food and Drug Administration (FDA), 2017):

- La sicurezza del prodotto;
- La veridicità delle informazioni presenti sul prodotto;
- I prodotti devono essere conformi al Federal Food, Drug, and Cosmetic Act e ai regolamenti della FDA sotto tutti gli altri aspetti.

Simili regolamentazioni provengono dall'Autorità europea per la sicurezza alimentare (EFSA), che ha stabilito una serie di regole circa il commercio degli integratori di vitamine e minerali per proteggere il consumatore da eventuali rischi e false informazioni (Gazzetta ufficiale delle Comunità europee, 2002).

1.4.2 Doping e integrazione alimentare

La World Anti-Doping Administration (WADA) è una fondazione creata dal Comitato Olimpico Internazionale nel 1999, con lo scopo di controllare e contrastare il doping.

Ogni anno la WADA aggiorna un elenco di sostanze e metodi proibiti durante la pratica sportiva e gli integratori alimentari non rientrano tra le sostanze vietate.

Come affermato precedentemente, in assenza di forti normative che regolano la produzione e la qualità degli integratori è possibile che le etichette non riportino la reale natura delle sostanze contenute e che questi siano contaminati da sostanze dopanti, compresi steroidi anabolizzanti e stimolanti. Alcune sostanze naturali innocue potrebbero quindi rappresentare una minaccia per la salute del consumatore e verificare un esito positivo al test antidoping (Avelar-Escobar, Mendenz-Navarro, Ortiz-Olvera, & Castellanos, 2012).

Gli atleti devono quindi rendersi conto che utilizzare integratori alimentari li espone al rischio di ingerire sostanze vietate. Sarebbe quindi necessario valutare gli integratori in base al rischio di provocare il fallimento di un test anti-doping (Garthe & Maughan, 2017).

Alcuni studi dimostrano che chi utilizza integratori alimentari è maggiormente predisposto verso l'eventuale uso di sostanze illegali (Backhouse, Whitaker, & Petroczi, 2013). Altri pensano che l'associazione tra uso di integratori e doping derivi da una componente cognitiva in quanto utilizzare integratori influenza il modo di ragionare e incentiva all'utilizzo di sostanze dopanti in una fase successiva (Barkoukis, Lazuras, Lucidi, & Tsorbatzoudis, 2015).

È evidente che l'uso e il mercato dell'integrazione alimentare necessiti di una regolamentazione più ferrea e di minuziosi controlli, di un maggiore rispetto delle norme esistenti e di una guida informativa migliore per i suoi consumatori (Avelar-Escobar, Mendenz-Navarro, Ortiz-Olvera, & Castellanos, 2012).

Riguardo al consumare consapevolmente lo studio di Wiens et al. (2014) ha dimostrato che le principali fonti di informazioni sono la famiglia e gli amici (74%), gli allenatori (44%), i preparatori atletici (40%) e i medici (33%). Sarebbe quindi necessaria una riorganizzazione e un'introduzione di un quadro formativo specifico che tocchi tutti i punti deboli riguardante la commercializzazione degli integratori, ma l'interesse degli enti normativi è limitato dal fatto che questi rappresentino una piccola parte del mercato (Garthe & Maughan, 2017).

CAPITOLO 2: Introduzione alla creatina

2.1 Cos'è la creatina

La creatina (dal greco krèas, carne) è un composto organico amminoacidico (Figura 1) scoperto nel 1847 dal chimico tedesco Jestus von Liebig, il quale ipotizzò per primo il valore della creatina nella fisiologia muscolare.

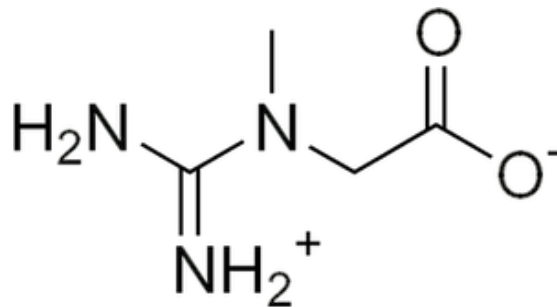


Figura 1: Struttura chimica della creatina

Molteplici studi successivi hanno dimostrato anche l'importanza del ruolo della creatina nel metabolismo energetico cellulare, tanto da essere utilizzato come integratore alimentare dagli sportivi (Fiske & Subbarow, 1927).

Il fabbisogno quotidiano di creatina è di circa 2 grammi, il 50% di questo proviene dall'alimentazione e la sua biodisponibilità dipende dall'assorbimento intestinale che è pari all'80% della creatina ingerita (Brosnan & Brosnan, 2010).

Alcuni di questi alimenti possono essere:

ALIMENTO	CREATINA (G/100G)
Filetto di aringa crudo essiccato	11,0
Carne di maiale (tagli magri)	0,50
Bistecca di manzo (cotta)	0,450
Carne di cervo	0,450
Salmone	0,450
Aringa	0,450
Tonno	0,400
Carne di pollo	0,340
Merluzzo	0,300
Latte materno	0,200
Latte vaccino	0,010
Mirtilli	0,002

(Esposito, Project integratori. L'integratore giusto al momento giusto, 2021).

Integrazione di creatina nei vegetariani e vegani

Negli ultimi anni sempre più atleti decidono di seguire diete vegetariane per merito dei potenziali effetti benefici sulla salute generale: dalla durata della vita, alla funzione immunitaria, alla salute cardiovascolare (Melina, Craig, & Levin, 2016). Le diete vegetariane, secondo l'American Dietetic Association, sono una valida alternativa salutare per gli atleti di ogni età (Association & Canada, 2003).

Se da un lato una dieta vegetariana può portare benefici alla salute, dall'altra potrebbe mancare del giusto apporto di micro e macronutrienti. L'introito proteico, ad esempio, spesso è scarso in una dieta non onnivora perché le proteine di origine vegetale spesso mancano di aminoacidi essenziali, tra cui la metionina, che è un precursore della creatina (Kniskern & Johnston, 2011). Essendo la creatina presente in tutti gli alimenti sopracitati, una dieta vegetariana/vegana non potrà che esserne scarsa o addirittura priva. Inoltre, comune in chi non mangia animali o derivati, è la

carezza di vitamina B12 che è associata ad un'alterata produzione di metionina che può portare ad una minore biosintesi di creatina (Mahmood, 2014). Rispetto agli onnivori, nei vegetariani la concentrazione di creatina è più bassa del 50% nel plasma, del 35-39% nel siero e del 27-50% nei globuli rossi, ma non nel cervello, in cui la concentrazione rimane invariata (Maccormick, Hill, Macneil, Burke, & Smith-Palmer, 2004).

I vegetariani possono quindi usufruire dell'integrazione di creatina per compensare alcuni problemi nutrizionali e vedere un effettivo miglioramento in termini di prestazione sportiva e recupero muscolare. La creatina contenuta in gran parte degli integratori alimentari viene sintetizzata a partire dalla sarcosina e cinamide che, non contenendo elementi di origine animale, costituiscono una ottima soluzione "vegan-friendly" (Benzi & Ceci, 2001). È fondamentale sottolineare che una dieta vegetariana necessita di una meticolosa pianificazione da parte di un esperto del settore al fine di creare un piano alimentare equilibrato.

2.2 Le vie del metabolismo della creatina nei mammiferi

Biosintesi endogena della creatina

Il restante 50% della creatina che utilizziamo quotidianamente proviene da una sintesi endogena e coinvolge tre amminoacidi: glicina, arginina e metionina (Da Silva, Nissim, Brosnan, & Brosnan, 2009).

- prima tappa: avviene a livello renale mediante il trasferimento di un gruppo guanidinico dall'arginina alla glicina, catalizzata dall'enzima L-arginina amidinotransferasi (AGAT), con formazione di ornitina e acido guanidinoacetato (GAA).
- seconda tappa: avviene a livello epatico, catalizzata dall'enzima guanidinoacetato metiltransferasi (GAMT) e consiste nella metilazione del GAA, per azione della S-adenosil-metionina, convertendosi in S-adenosil-omocisteina.
- terza tappa: la glicina viene incorporata nella struttura del GAA e l'arginina viene convertita in ornitina e va a formare parte del ciclo dell'urea.

Trasporto della creatina

La creatina, dopo essere stata sintetizzata nel fegato, entra nel circolo sanguigno dove viene captata dagli organi bersaglio. Questo è possibile grazie al trasporto attivo di questa sostanza, mediante il suo trasportatore specifico SLC6A8, anche detto CrT, che è ubiquitario ma più presente negli organi che richiedono un maggiore fabbisogno energetico (come muscoli e cervello) (Wyss & Kaddurah-Daouk, Creatine and creatinine metabolism, 2000). Gli organi bersaglio assorbono la creatina in percentuali differenti in base al loro utilizzo: il muscolo ne assorbe il 95% circa e il 5% è distribuito tra cervello, reni, placenta, testicoli, fegato e retina (Walker, 1979).

Escrezione della creatina

Tramite le urine viene escreto il prodotto terminale ottenuto dalla degradazione della creatina, la creatinina, il cui tasso di eliminazione indica la capacità di filtrazione dei glomeruli renali.

Nella Figura 2 sono illustrati i processi, sopracitati, svolti dalla creatina successivamente alla sua assunzione.

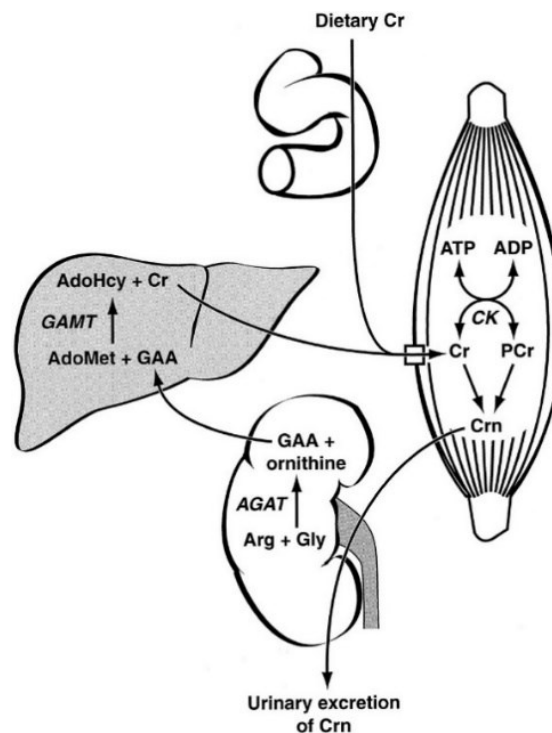


Figura 2: Le principali vie del metabolismo della creatina
(Wyss & Kaddurah-Daouk, Creatine and Creatinine Metabolism, 2000)

2.3 Il meccanismo di funzionamento della creatina chinasi

Adenosintrifosfato (ATP)

L'ATP è una molecola ad alto contenuto energetico presente in tutti gli organismi viventi e fornisce l'energia necessaria per compiere le reazioni chimiche essenziali alla sopravvivenza.

L'adenosintrifosfato è costituito da una molecola di adenina legata al ribosio a cui sono legati, a sua volta, tre gruppi fosfato; sono proprio quest'ultimi a contenere alti livelli di energia. Il fine dell'ATP è quello di rompere il legame tra i gruppi fosfato (P) per liberare energia. Rimuovendo il primo fosfato da ATP si passa ad ADP (adenosindifosfato) e rimuovendo il secondo da ADP a AMP (adenosinmonofosfato) (Esposito, 2021).

La fosforilazione della creatina avviene grazie all'enzima creatina chinasi (CK) presente nello spazio intermembrana, la cui attività è maggiore nei tessuti con più richiesta energetica, come il cuore, il muscolo e il cervello (Griffiths, 1982).

L'obiettivo della fosfocreatina è quello di trasportare i gruppi fosfato ad alta energia dal mitocondrio al citosol ed è stato appurato essere il maggior trasportatore di fosfati all'interno della cellula rispetto all'ATP o ADP (grazie alla sua piccola dimensione e alla minor quantità di cariche negative), in quanto può raggiungere concentrazioni più elevate consentendo un flusso intracellulare di fosfati ad alta energia più elevato (Veech, Lawson, Cornell, & Krebs, 1979). La variazione di energia libera per l'idrolisi della fosfocreatina è di $-45,0$ kJ/mol, mentre quella per l'ATP è di $-31,8$ kJ/mol (Wyss & Kaddurah-Daouk, Creatine and Creatinine Metabolism, 2000).

Quando la cellula ha un esigente bisogno di energia il sistema creatina/fosfocreatina agisce da tampone di ATP di modo tale da ritardarne l'esaurimento.

La fosfocreatina, per situazioni di breve latenza e ridotta capacità, cede un gruppo fosfato all'ADP rigenerando ATP e mantenendone costante i livelli. Questo può avvenire, ad esempio, per sforzi muscolari brevi ed intensi in un meccanismo anaerobico lattacido (Figura 3) (Voet, Voet, & Pratt, 2003) (Kass & Lipton, 1982).

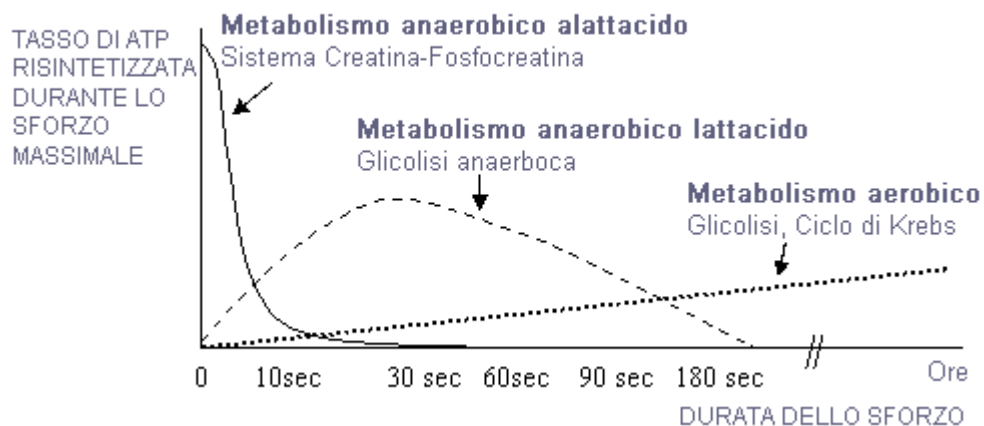


Figura 3: Il metabolismo anaerobico alattacido con funzione di tampone di ATP

CAPITOLO 3: Creatina e performance sportiva

Sono numerosissimi gli articoli scientifici a favore della creatina che mostrano come la creatina possa essere l'integratore sportivo in grado di sostenere chi si allena e gli atleti che praticano sport.

La Società Internazionale di Nutrizione Sportiva (ISSN) concorda in questo, dichiarando la creatina l'integratore alimentare sportivo più efficace in commercio a disposizione degli atleti (Buford, et al., 2007).

Uno dei primi studi significativi che ha dimostrato il miglioramento delle prestazioni fisiche in seguito all'integrazione di creatina, fu condotto nel 1999. Questo studio consiste in un programma di allenamento di resistenza periodizzato associato ad assunzione di creatina per 12 settimane. Il risultato ottenuto ha visto un aumento delle prestazioni di forza, attribuite all'aumento della creatina totale, consentendo agli atleti di migliorare la qualità degli allenamenti mantenendo un'intensità più elevata (Volek, et al.). In seguito a questi primi studi, l'interesse nell'approfondire gli effetti dell'integrazione di creatina in ambito sportivo si è fatta sempre più forte. Nei paragrafi successivi verrà analizzato e approfondito l'effetto dell'integrazione di creatina nella performance sportiva ed analizzati i suoi ulteriori utilizzi non a scopo ergogenico.

3.1 Effetti della creatina legati alla performance sportiva

I potenziali benefici ergogenici derivanti l'assunzione di creatina secondo la letteratura scientifica sono (Kreider, 2003) :

- ✓ aumento della massa muscolare;
- ✓ aumento degli adattamenti alla forza durante l'allenamento;
- ✓ aumento della capacità di lavoro;
- ✓ aumento della soglia anaerobica;
- ✓ miglioramento della sintesi del glicogeno;
- ✓ maggior tolleranza all'allenamento;
- ✓ aumento delle prestazioni negli sprint singoli e ripetuti
- ✓ possibile miglioramento della capacità aerobica (attraverso un maggior trasporto di ATP dai mitocondri).

Non ci sono articoli scientifici che riportino che la creatina possa portare ad un peggioramento delle prestazioni fisiche (Wax, et al., 2021).

Esercizio fisico anaerobico e aerobico

Come detto precedentemente, la creatina è implicata in meccanismi di produzione energetica anaerobico lattacido, che prevedono una contrazione muscolare intensa per pochi secondi. Con l'aumentare della durata dell'esercizio, quindi, gli effetti della creatina sembrano diminuire.

È stato infatti dimostrato da diversi studi che l'assunzione di creatina abbinata ad allenamenti ad alta intensità con esercizi di breve durata (≤ 30 secondi) porti ad un miglioramento delle prestazioni neuromuscolari (Cooper, Naclerio, Allgrove, & Jimenez, 2012).

Cosa succede quindi per attività che utilizzano un sistema aerobico?

Oltre i 150 secondi di attività i potenziali effetti della creatina diminuiscono in quanto il corpo inizia ad utilizzare il meccanismo di fosforilazione ossidativa come fonte primaria di energia. Ciò che si suppone è che la creatina permetta di utilizzare dei substrati diversi durante l'attività aerobica, migliorando le prestazioni di resistenza.

Da questi studi è emersa, inoltre, una riduzione dell'accumulo di lattato nel sangue in seguito all'integrazione di creatina e in altri un aumento della soglia ventilatoria.

Ad oggi gli studi effettuati con risultati a favore dell'utilizzo della creatina per attività di resistenza sono stati messi in discussione da tanti ricercatori perché contrastanti tra loro e statisticamente poco attendibili (Branch, 2003). L'efficacia dell'integrazione di creatina in attività aerobiche quindi richiede ulteriori approfondimenti scientifici.

3.2 Sport specifici e performance

Diversi sono gli sport in cui l'assunzione di creatina può portare a miglioramenti della performance (Kreider, et al., 2017). Vengono qui sotto elencati i diversi effetti dell'integrazione di creatina e gli sport che usufruiscono di ciascuno di questi benefici.

- l'aumento della fosfocreatina:
 - sprint su pista: 60-200 m;
 - sprint di nuoto: 50 m;
 - ciclismo ad inseguimento.

- l'aumento della risintesi della fosfocreatina:
 - pallacanestro;
 - hockey su prato e ghiaccio;
 - calcio americano (soccer);
 - lacrosse;
 - pallavolo.

- la riduzione di acidosi muscolare:
 - sci alpino;
 - sport acquatici (canottaggio, canoa, kayak, etc.);
 - nuoto: 100-200 m;
 - sport da combattimento (MMA, Wrestling, Boxe, etc.).

- al metabolismo ossidativo:
 - pallacanestro;
 - calcio;
 - pallamano a squadre;
 - tennis;
 - pallavolo;
 - interval training in atleti di resistenza.

- all'aumento della massa muscolare:
 - calcio americano (soccer);
 - bodybuilding;
 - sport da combattimento;
 - sollevamento di potenza;
 - rugby;
 - atletica leggera (lancio del peso, disco, giavellotto, lancio del martello);
 - sollevamento pesi olimpico.

Essendo numerosi gli sport che possono trarre vantaggio dall'utilizzo della creatina, è importante per atleti e allenatori conoscere i benefici che questa integrazione potrebbe avere nella performance (Wax, et al., 2021).

Una corretta conoscenza della creatina da parte di allenatori e atleti potrebbe contribuire a far la differenza sul campo, soprattutto in competizioni d'élite, in cui la linea tra la vittoria e la sconfitta è molto sottile.

Forza e potenza

Tantissimi studi hanno dimostrato l'efficacia dell'integrazione di creatina nell'aumento della forza e della potenza; i soggetti osservati erano uomini e donne allenati, compresi atleti e non atleti.

Nel breve periodo d'integrazione (0-14 giorni) si sono osservati miglioramenti del 5%-15%, grazie all'aumento delle scorte intramuscolari di fosfocreatina (Rawson & Volek, 2003). Riportando un altro esempio di benefici ottenuti nel breve termine, uno studio ha preso in esame giovani

adulti maschi non soliti svolgere esercizi di resistenza, riscontrando miglioramenti di forza e potenza nella panca e nello squat dopo soli 10 giorni di integrazione (Del Favero, et al., 2012).

Sottoponendosi, invece, a periodi di assunzione di durata moderata, si ottengono benefici meno specifici, rivolti a migliorare l'aumento del volume di allenamento e l'adattamento ad esso (se correttamente strutturato). I risultati positivi ottenuti sono stati registrati sia in soggetti che avevano già svolto allenamenti di resistenza, sia in soggetti sedentari (Wax, et al., 2021).

Agility performance

- **Calcio**

Il calcio è uno sport che comporta una combinazione di attività diverse, da quella ad alta intensità che richiede processi anaerobici (come sprint, salti, cambi di direzione, etc.), a quella a bassa/media intensità in cui si attivano processi di tipo aerobico (derivante dal sostenere un'intera partita di calcio della durata di 90/120 minuti) (Haycraft, Kovalchik, Pyne, & Robertson, 2017).

Gli studi effettuati per valutare i benefici dell'integrazione di creatina sull'agilità dei calciatori hanno mostrato risultati contrastanti.

Sono state sottoposte quattordici giocatrici di calcio d'élite ad una partita simulata, prima e dopo l'assunzione di creatina o di placebo. Gli sperimentatori hanno registrato i tempi di dieci corse di agilità, indicando risultati significativamente più veloci nelle atlete che avevano assunto creatina (Cox, Mujika, Tumilty, & Burke, 2002).

Ramirez-Campillo et al. (2016) hanno svolto uno studio coinvolgendo trenta giocatrici agoniste di calcio, dividendole in tre gruppi uguali (gruppo creatina, gruppo placebo e gruppo di controllo), col compito di completare una corsa di agilità pre-test. Il gruppo che assumeva creatina è stato sottoposto anche ad un programma di allenamento pliometrico di sei settimane. Non sono state riscontrate differenze di prestazione, se non un aumento dei tempi di corsa di agilità in entrambi i gruppi.

Un limite importante degli studi effettuati sulle prestazioni di agilità nel calcio è il non aver tenuto in considerazione del sistema energetico utilizzato. Come detto precedentemente è risaputo che la creatina ha effetto in attività di tipo anaerobiche, di conseguenza tutti gli studi che come test hanno fatto eseguire degli sprint ripetuti avranno ottenuto risultati positivi.

Per gli autori non c'è un unanime consenso sul tipo di sistema energetico coinvolto nel calcio per cui la creatina potrebbe essere più efficace, e vi è molta incertezza rispetto alle dosi di creatina da utilizzare, alla durata e alla tempistica.

Il secondo limite fondamentale è la scarsità degli studi condotti a riguardo e la ridotta quantità di soggetti utilizzati per ogni studio (Mielgo-Ayuso, et al., 2019).

- Tennis

Il tennis è uno sport che richiede grande agilità e capacità tecniche, caratterizzato da azioni esplosive e potenti.

Alla base dei pochi studi effettuati a riguardo, è stato ipotizzato che i benefici della creatina potessero incidere sul miglioramento della velocità di battuta, come il primo servizio o i dritti.

Gli studi esistenti, come quello realizzato da Pluim et al. (2006), non hanno dimostrato differenze significative nelle prestazioni. Trentanove tennisti maschi hanno eseguito esercitazioni di corsa a terra con la macchina spara palline, di cui veniva valutata la velocità dei colpi a terra ripetuti e la velocità di battuta, per analizzare gli effetti cronici e acuti dovuti all'integrazione di creatina.

Questo, come lo studio di Op t'Eijnde (2001) e gli altri esistenti, non hanno dimostrato alcun miglioramento delle prestazioni sulla velocità del servizio o sulle velocità di dritto e rovescio.

Gli autori sono arrivati a concludere che la creatina non è raccomandata ai tennisti per il miglioramento della performance di agilità sul campo.

Gli studi riguardo l'uso di creatina per migliorare le performance di agilità di questo sport sono pochi e comprendono piccoli campioni statistici.

- **Sport da combattimento**

Anche per gli sport da combattimento gli studi effettuati dimostrano risultati discordanti.

Venti lottatori agonisti hanno eseguito un test al Wingate di 30 secondi dopo aver assunto creatina o placebo per cinque giorni. In quest'ultimi non si è verificato alcun cambiamento, mentre in chi ha assunto creatina sono stati registrati miglioramenti nella potenza di picco e nella potenza media (Kocak & Karli, 2003).

Nello studio di Aedma et al. (2015), invece, i test ripetuti di sprint su ergometro non hanno riportato alcun miglioramento di potenza media e di picco in seguito all'integrazione di creatina da parte degli atleti.

Analogamente, dieci atleti di taekwondo dopo aver assunto creatina per sei settimane non hanno mostrato miglioramenti nei test di Wingate (Manjarrez-Montes de Oca, et al., 2013).

I limiti di questi studi sono gli stessi di quelli visti precedentemente, anche in questo caso gli studi a riguardo sono pochi e il campione statistico non è sufficientemente significativo.

Gli studi di ricerca ad oggi effettuati dimostrano il potenziale limitato della creatina per gli sport da combattimento, ma si incoraggiano ulteriori approfondimenti per verificare meglio il potenziale della creatina in questi tipi di sport.

Sprint performance

Diversi sono gli sport in cui sono stati riscontrati miglioramenti nelle prestazioni di sprint a seguito dell'integrazione con creatina: pallamano, hokey, nuoto e negli atleti su pista.

Due studi diversi hanno riscontrato miglioramenti in giocatori di football americano nelle loro prestazioni di sprint, dopo aver integrato alla loro

alimentazione la creatina (Kreider, et al., 1998) (Stout, Eckerson, Noonan, Moore, & Cullen, 1999).

Allo stesso modo Skare et al. (2001) hanno dimostrato come siano migliorati i tempi di sprint sui 100m in un gruppo di velocisti maschi dopo l'integrazione.

Non tutti gli studi effettuati, però, hanno riportato risultati positivi nella performance di sprint in seguito ad integrazione di creatina.

Diversi studi tra cui quello di Delecluse et al. (2003) di Glaister et al. (2006) non hanno riscontrato alcun miglioramento nelle prestazioni di corsa sprint in giovani che svolgono regolarmente questo tipo di attività. Gli autori che hanno ottenuto questi risultati hanno ipotizzato che i mancati ulteriori miglioramenti della creatina fossero dovuti all'elevato volume di allenamento ad alta intensità già svolto dagli atleti.

Successivamente questa ipotesi è stata smentita da uno studio che ha preso in esame un gruppo di atleti di atletica leggera, sottoponendoli, oltre al loro allenamento di routine quotidiano, ad un allenamento di resistenza. I risultati ottenuti sono stati positivi e hanno dimostrato un miglioramento delle velocità di sprint nei 100 m (Skare, Skadberg, & Wisnes, 2001).

Concludendo, la capacità della creatina di migliorare le prestazioni che comprendono una componente gravitazionale come lo sprint, sembra essere messa in discussione.

Uno dei limiti di questi studi è il non aver tenuto in considerazione il fatto che in un test di sprint possono essere coinvolte più variabili come: la distanza dello sprint, lo stato di allenamento, il tipo di atleta, la pratica di altre metodologie di allenamento svolte in concomitanza con lo sprint, ecc. Nella letteratura scientifica osserviamo quindi poca concordanza tra i diversi studi (Wax, et al., 2021).

Jump performance

Il salto, per un atleta, richiede una generazione elevata di potenza, tale da riuscire a sollevare il proprio corpo in aria.

Considerato che la creatina porta ad un aumento della propria massa corporea, la comunità scientifica si è chiesta quanto questo incidesse sulle prestazioni di salto.

È stata testata la capacità di 1RM (ripetizione massimale) di spike jump e di ripetute di block jump di dodici giocatori di pallavolo maschile d'élite. Sono stati sottoposti all'integrazione di creatina per quattro settimane, e i loro risultati sono stati confrontati con un gruppo placebo. Nello spike jump non sono state osservate differenze, mentre nel block jump c'è stato un miglioramento però non significativo dell'1,9%, nel gruppo che assumeva creatina (Lamontagne-Lacasse, Nadon, & Goulet, 2011).

Studi come quello di Izquierdo et al. (2002) e quello di Haff et al. (2000) hanno dimostrato che l'integrazione di creatina attenua il declino delle capacità del contromovimento nel salto, in seguito ad una singola serie di mezzi squat rispetto al gruppo placebo.

In 42 giocatori di football americano è stato anche rilevato un significativo aumento dello sviluppo di forza e della potenza in salti statici verticali, successivamente all'integrazione di creatina.

La maggior parte degli studi scientifici realizzati riporta miglioramenti significativi nelle prestazioni di salto in seguito ad assunzione di creatina, altri invece riportano miglioramenti che però non raggiungono la significatività statistica. È possibile quindi dire che l'aumento della massa corporea conseguente all'uso di creatina non azzeri i benefici che questa potenzialmente ha sulle prestazioni di salto.

3.3 Altre applicazioni della creatina nello sport

Oltre all'utilizzo della creatina per aiuti ergogenici, recenti studi hanno dimostrato altre diverse applicazioni al fine di aiutare gli atleti in allenamenti intensi o a migliorare gli adattamenti all'allenamento. L'integrazione di creatina può infatti (Kreider, et al., 2017):

➤ **MIGLIORARE IL RECUPERO**

L'assunzione di creatina negli atleti può favorire il recupero dopo un allenamento intenso.

Per farlo, e per prevenire il sovrallenamento, la ricostituzione del glicogeno è molto importante. Prima di un allenamento intenso il carico di creatina e glicogeno aiuta a ripristinare in modo più efficace il glicogeno, rispetto al solo carico di carboidrati. La creatina, quindi, può aiutare gli sportivi, che esauriscono grandi quantità di glicogeno durante l'allenamento, a mantenerlo a livelli ottimali (Nelson, Arnall, Kokkonen, Day, & Evans, 2001).

Per riportare un esempio concreto di quanto detto, è stato osservato un miglioramento nell'immagazzinamento di creatina e carboidrati nel muscolo, in seguito alla coassunzione di creatina (5 g) e grandi quantità di glucosio (95 g) (Green, Hultman, Macdonald, Sewell, & Greenhaff, 1996). Inoltre, nello studio di Volek et al. (2004), gli atleti sono stati sottoposti ad un periodo di sovrallenamento, accompagnato dall'integrazione di creatina per quattro settimane, seguito successivamente da una fase di tapering di due. Al posto di assistere ad un calo delle prestazioni, dovute all'elevato volume di allenamento, la creatina ha permesso che queste rimanessero invariate.

Diverse evidenze scientifiche dimostrano, quindi, che l'integrazione di creatina può aiutare a tollerare maggiormente volumi elevati di allenamento e a migliorare il carico di glicogeno, favorendo il recupero (Kreider, et al., 2017).

➤ PREVENIRE GLI INFORTUNI

Nella letteratura scientifica non vi sono prove che dimostrino che l'integrazione di creatina possa in alcun modo aumentare il rischio di lesioni muscolo-scheletriche, crampi muscolari e disidratazione.

Chi sostiene il contrario si basa sulla premessa che la creatina, essendo una sostanza osmoticamente attiva, spinga l'acqua nelle cellule. L'aumento della massa corporea, nella prima settimana di integrazione, è infatti attribuibile ad un aumento di acqua corporea totale (Kraemer & Volek, 1999).

Secondo alcuni ricercatori la creatina potrebbe causare uno spostamento dell'equilibrio dei fluidi, in cui potrebbe essere trattenuta a livello intracellulare una maggiore quantità di acqua. L'acqua intracellulare potrebbe non essere rilasciata nello spazio extracellulare per la termoregolazione, provocando disidratazione, crampi e alterazioni dell'equilibrio elettrolitico (Powers, et al., 2003).

Nessun articolo con revisione paritaria ha fornito prove a sostegno di queste affermazioni, le prove scientifiche a riguardo sono inesistenti. Gli unici studi presenti a sfavore della creatina sono rapporti aneddotici o speculazioni sul fatto che questo spostamento dell'equilibrio dei fluidi, provocato dalla creatina, causi un aumento del fluido intracellulare che altererebbe l'equilibrio elettrolitico o non sarebbe disponibile per la termoregolazione.

Uno di questi studi tra i tanti riporta che, in giocatori di prima divisione di baseball e football americano, della National Collegiate Athletic Association (NCAA), chi ha assunto creatina ha avuto crampi muscolari (25%) e sintomi di disidratazione (13,5%). In questi, come in molti altri studi in cui si ha avuto quest'esito, non è stato considerato e controllato l'utilizzo concomitante di altri integratori e il dosaggio della creatina utilizzato (il 91% degli atleti superava la dose di creatina raccomandata) (Antonio, et al., 2021).

Essendo le precedenti indagini in contraddizione con le prove sperimentali e cliniche, Greenwood et al. (2003) hanno ripetuto

l'esperimento nella squadra di football americano di alto livello della NCAA, facendo assumere ad un centinaio di atleti creatina o una bevanda placebo. Coloro che hanno ingerito creatina hanno avuto un'incidenza minore di tensioni muscolari e crampi, disidratazione, strappi muscolari e lesioni totali rispetto a chi non la assumeva.

Monitorando il dosaggio di creatina utilizzato e controllando che questa non venisse assunta insieme ad altri integratori alterando i risultati finali degli studi, è possibile stabilire dalla revisione di molteplici studi con esito positivo che l'integrazione di creatina ha diminuito la frequenza di crampi muscolari sintomatici e non ha aumentato le possibilità di lesioni, crampi muscolari e disidratazione.

➤ MIGLIORARE LA TOLLERANZA DELL'ESERCIZIO IN CONDIZIONI DI CALORE

Molteplici studi hanno mostrato che l'integrazione di creatina aiuta ad iperidratare un atleta e/o a migliorare la tolleranza dell'esercizio in contesti ambientali caldi e umidi, riducendo il rischio di malattie causate dal caldo (Buford, et al., 2007). Questo è possibile grazie alla proprietà osmotica della creatina che aiuta a trattenere piccole quantità di acqua, promuovendo la ritenzione di liquidi a breve termine, portando ad un aumento del peso acuto (Volek, et al., 2001).

Nel 2000 è stato svolto uno dei primi studi riguardo gli effetti della creatina sulla disidratazione corporea. I partecipanti dovevano effettuare, nella prima sessione di esercizio, 5 sprint massimali in 5 secondi su un cicloergometro in una stanza termica impostata a 32° e al 50% di umidità. Alla fine di questa prima sessione, in modo casuale alcuni atleti hanno assunto creatina, altri solo acqua. Nella seconda sessione di esercizio i soggetti dovevano eseguire 5 sprint massimali di 5 secondi e successivamente svolgere un esercizio intermittente ad intensità moderata per 75 minuti, al fine di perdere liquidi. Non è stato registrato un miglioramento della potenza di picco o del lavoro totale, ma non ci sono state differenze rispetto alla perdita di massa corporea, e ciò suggerisce che l'assunzione di creatina non favorisce la

disidratazione in condizioni di calore (Vogel, Webster, Erdmann, & Clark).

Watson et al. (2006) hanno riferito che in uomini disidratati che si allenavano al caldo, l'integrazione di creatina non ha aumentato i sintomi da calore o compromesso la termoregolazione e lo stato di idratazione. Risultati simili sono stati riportati anche da altri studi.

Gli esperti hanno fatto svolgere, fino all'esaurimento, un esercizio fisico, al 63% del picco di assorbimento di ossigeno al caldo (30,3°), a seguito dell'integrazione di creatina. I risultati hanno dimostrato come l'integrazione abbia aumentato l'acqua intracellulare riducendo le risposte termoregolarie e cardiovascolari, favorendo l'iperidratazione durante l'esercizio fisico prolungato (Kilduff, et al., 2004).

Non vi sono studi scientifici che dimostrino che l'integrazione di creatina causi disidratazione, ma ve ne sono molteplici che dimostrano come questa possa migliorare le prestazioni in condizioni ambientali calde senza aumentare il rischio di disidratazione.

➤ MIGLIORARE LA RIABILITAZIONE DA INFORTUNIO

Tra i diversi benefici della creatina, come detto precedentemente, c'è l'aumento della massa muscolare e il miglioramento della forza.

Nasce da qui l'interesse degli studiosi nello scoprire se l'integrazione di creatina possa aiutare i soggetti in casi di atrofia muscolare dovuta ad immobilizzazione e/o durante la riabilitazione (Hespel & Derave, 2007).

Quando un arto o una parte del nostro corpo viene immobilizzata, in seguito ad un trauma, si ha un declino del trasportatore del glucosio GLUT4 del muscolo (GLUT4: proteina trasportatrice di glucosio sensibile all'insulina presente nel muscolo).

Secondo Op't Eijnde et al. (2001) l'integrazione di creatina compensa il declino di questo trasportatore stimolando l'aumento di GLUT4 durante l'allenamento riabilitativo in soggetti sani. I risultati ottenuti mostrano una riduzione dell'atrofia muscolare portando a maggiori guadagni di forza durante la riabilitazione.

Al contrario, diversi altri studi, tra cui quello di Tyler et al. (2004), ha dimostrato come l'integrazione di creatina non abbia portato ad un aumento di forza o migliorato le capacità funzionali in pazienti che avevano eseguito un intervento chirurgico al legamento crociato anteriore.

Così come questi studi, altri riportano risultati contrastanti: alcuni affermano il miglioramento del recupero e della forza muscolare in seguito alla lesione di arti diversi, altri non ottengono gli stessi risultati soprattutto riguardo l'assunzione di creatina per ritardare l'atrofia muscolare in caso di immobilizzazione dell'arto.

Alla luce di questi risultati contrastanti sono necessari, in questo ambito, ulteriori studi che verifichino se potenzialmente esistono dei benefici quando la creatina viene combinata con strategie riabilitative o con altri nutrienti (Wax, et al., 2021).

3.4 Danno muscolare indotto dall'esercizio fisico: azione della creatina

Quando un soggetto svolge un esercizio di endurance o ad alta intensità provoca un danneggiamento del muscolo. Il danno muscolare è stato classificato in:

- danno primario: comprende cambiamenti morfologici, compresi i sarcomeri, il reticolo sarcoplasmatico, il sarcolemma e gli elementi citoscheletrici (Clarkson & Hubal, 2002);
- danno secondario: derivato dall'alterazione dell'omeostasi del calcio e alla risposta infiammatoria (Beaton, Tarnopolsky, & Phillips, 2002).

Diverse ricerche hanno messo in luce i benefici dell'integrazione di creatina sul danno muscolare. I potenziali meccanismi della creatina, in seguito ad un danno muscolare, sono (Figura 4):

➤ RIDUZIONE DELLA RISPOSTA INFIAMMATORIA

L'integrazione di creatina, assunta cinque giorni prima della gara, ha portato 34 maratoneti maschi, dopo 30km, a ridurre in modo significativo l'LDH, la prostaglandina E2 e il fattore di necrosi tumorale-alfa (Santos,

Bassit, Caperuto, & Costa Rosa, 2004). La prostaglandina E2 e il fattore di necrosi tumorale-alfa aiutano la risposta infiammatoria e migliorano la sensazione di dolore dopo un danno muscolare causato dall'esercizio (Tidball, 2005). In uno studio successivo (2008), un gruppo di triatleti maschi, in seguito all'integrazione con creatina nei cinque giorni precedenti alla gara, ha riportato una riduzione del fattore tumorale-alfa, dell'interferone- α , dell'interleuchina-1 β e della prostaglandina E2.

Al pari di questi studi, diversi altri (Deminice et al. (2013); Kanda et al. (2013); etc.) hanno osservato una diminuzione della risposta infiammatoria.

È possibile affermare, sulla base degli articoli scientifici presenti in letteratura, che la creatina riduce la risposta infiammatoria, diminuendo la rottura del sarcolemma, causata dal danno muscolare indotto dall'esercizio.

➤ DIMINUZIONE DELLO STRESS OSSIDATIVO

La capacità antiossidante della creatina rimane un meccanismo poco chiaro, perché gli studi effettuati riportano risultati discordanti che andrebbero ulteriormente approfonditi.

Il primo studio effettuato per testare la capacità antiossidante della creatina è stato realizzato in vitro da Lawler et al. (2002). I risultati hanno dimostrato gli effetti antiossidanti della creatina nel rimuovere i radicali anione perossinitrito e superossido. L'effetto antiossidante della creatina sembra derivare dall'arginina presente nella sua molecola. L'arginina è un substrato per la sintesi dell'ossido nitrico e può aumentarne la produzione, agisce come radicale libero modulando il metabolismo, l'assorbimento del glucosio nel muscolo e la sua contrattilità.

Osservando studi condotti su uomini, è stato dimostrato che la somministrazione di creatina per sette giorni ha portato a ridurre il livello di stress ossidativo dopo un esercizio di resistenza rispetto al gruppo placebo (Rahimi, 2011).

Non mancano però gli studi che hanno riscontrato risultati diversi. Deminice et al. (2013) hanno osservato che l'integrazione di creatina

non ha inibito l'aumento dei marcatori di stress ossidativo, non trovando differenze rilevanti tra l'attività degli enzimi ossidativi del gruppo placebo e di quello con integrazione di creatina. Ne è risultato che la creatina aveva inibito l'aumento dell'infiammazione ma non dei marcatori di stress ossidativo dovuto all'esercizio fisico.

Un altro studio, condotto su animali, di Silva et al. (2013) ha riscontrato gli stessi risultati. A trentasei ratti maschi è stata fatta assumere creatina per due settimane prima di svolgere un esercizio di tipo eccentrico. Sono stati esaminati i quadricipiti dei topi dopo averli sottoposti ad una sessione di corsa in discesa fino all'esaurimento. I risultati non hanno dimostrato alcuna diminuzione dei marcatori di stress ossidativo.

Le dimostrazioni degli studi presenti ad oggi continuano ad essere discordanti e la capacità antiossidante della creatina rimane ancora un meccanismo poco chiaro.

➤ REGOLAZIONE DELL'OMEOSTASI DEL CALCIO

Gli studi che osservano l'azione dell'integrazione di creatina nelle regolazioni dell'omeostasi del calcio sono davvero pochi.

Quelli esistenti basano la loro ipotesi su quanto segue. Quando si subisce un danno muscolare viene compromesso il reticolo sarcoplasmatico, che porta all'aumento delle concentrazioni di calcio nel citosol, causando un danno muscolare secondario (Beaton, Tarnopolsky, & Phillips, 2002).

Per ridurre i livelli di calcio citosolico, la creatina aiuta a mantenere la funzione della pompa del calcio del reticolo sarcoplasmatico fosforilando l'ADP in ATP (Cook, Rybalka, Williams, Cribb, & Hayes, 2009).

Secondo Minajeva et al. (1996), l'aumento della fosfocreatina muscolare accelera l'equilibrio dell'ATP, permettendo una riduzione dei danni secondari causati dall'aumento della concentrazione di calcio.

I risultati ottenuti non raggiungono la significatività statistica e queste ipotesi necessitano di ulteriori approfondimenti.

➤ AUMENTO DEL NUMERO DELLE CELLULE SATELLITI

Le cellule satelliti sono considerate le cellule staminali del muscolo, mantengono l'omeostasi tissutale quando siamo in presenza di un danno, ma anche in condizioni di normalità.

È stato dimostrato che l'assunzione di creatina combinata ad esercizi di resistenza, porta ad un aumento del numero delle cellule satelliti nel muscolo (Olsen, et al., 2006). Safdar et al. ha inoltre dimostrato che l'assunzione di creatina promuove la differenziazione e la proliferazione delle cellule satelliti e attiva i geni di rimodellamento citoscheletrico (Safdar, Yardley, Snow, Melov, & Tarnopolsky, 2008).

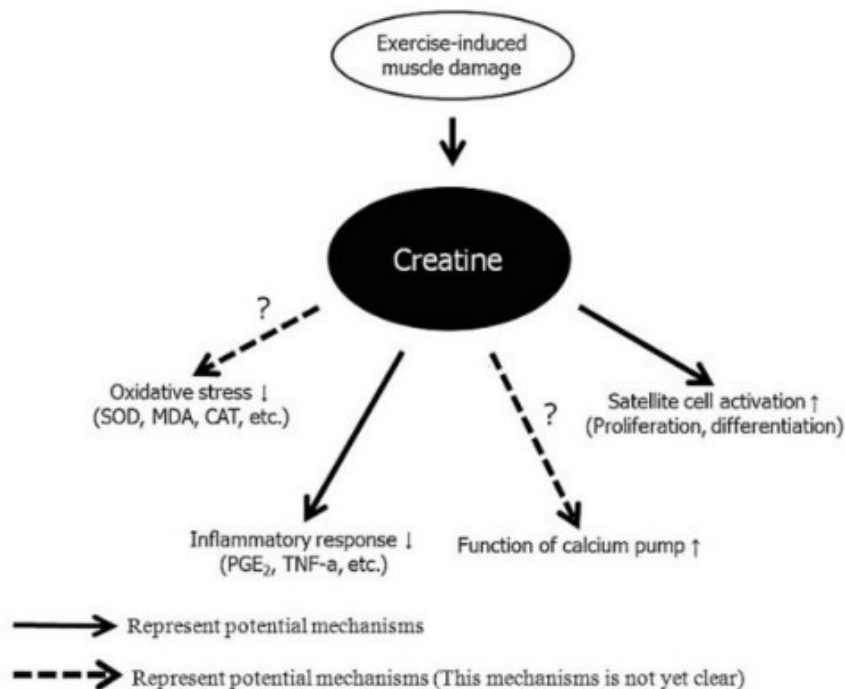


Figura 4: Potenziali meccanismi della creatina sul danno muscolare indotto dall'esercizio fisico

(Kim, et al., 2015)

CAPITOLO 4: Posologia e modalità di assunzione

4.1 Protocollo di integrazione

Seguendo un piano alimentare equilibrato ingeriamo 1-2 g/die di creatina, saturando le riserve di creatina muscolare per circa il 60-80%.

Se a questo aggiungiamo l'integrazione di creatina le riserve si satureranno del 20-40% in più rispetto a ciò che otteniamo tramite l'alimentazione (Hultman, Soderlund, Timmons, Cederblad, & Greenhaff, 1996).

È possibile seguire due protocolli di integrazione:

- pratica del carico veloce: ingerire 5g di creatina, o circa 0,3g/kg di peso corporeo, quattro volte al giorno per 5-7 giorni. In questa condizione le scorte di creatina sono completamente sature ed è possibile mantenerle ingerendo 3-5 g di creatina al giorno, per diverse settimane o mesi (Harris, Soderlund, & Hultman, 1992).

In seguito a questa modalità di assunzione sono stati riscontrati alcuni effetti collaterali come: nausea, crampi, diarrea e ritenzione di liquidi (Juhn & Tarnopolsky, 1998). Questi effetti indesiderati verranno trattati nello specifico successivamente.

- pratica del carico lento: ingerire 3 g/die di creatina per 28 giorni. Così facendo, il contenuto di creatina nel muscolo aumenta gradualmente rispetto alla pratica del carico veloce. Finché le riserve di creatina non sono completamente sature, è possibile che l'effetto ottenuto sulle prestazioni di esercizi o sull'adattamento all'allenamento sia minore. Quando le scorte di creatina nel muscolo sono aumentate, ci vogliono 4-6 settimane prima che queste tornino ai valori di base (Hultman, Soderlund, Timmons, Cederblad, & Greenhaff, 1996).

A seconda dell'obiettivo del soggetto si stabilisce che tipologia di protocollo d'integrazione utilizzare. La strategia del carico veloce è opportuno utilizzarla quando l'atleta ha la necessità di massimizzare il potenziale ergogenico della creatina in breve tempo (<30 giorni); mentre la pratica del carico lento è indicata per tutti i soggetti che si allenano senza avere necessità di ottenere un immediato risultato, o se si desidera evitare il

possibile aumento di peso o disturbi gastrointestinali derivati dalla fase di carico.

Dopo l'interruzione dell'integrazione di creatina, non vi è studio che dimostri che i livelli di creatina possano scendere sotto il valore basale; l'integrazione a lungo termine quindi non causa una soppressione della sintesi endogena della creatina (Kreider, et al., 2003).

È stato dimostrato non essere quindi necessaria una fase di carico della creatina per ottenere risultati (Antonio, et al., 2021).

4.2 Biodisponibilità

Una volta ingerita, la creatina va incontro ad assorbimento gastro-intestinale e dopo che arriva in circolo viene distribuita agli organi bersaglio (vedi capitolo 2.2). Dopo circa 60 minuti dall'assunzione orale, i livelli plasmatici di creatina raggiungono un picco (Hultman, Soderlund, Timmons, Cederblad, & Greenhaff, 1996).

Per verificare gli effetti dell'integrazione di creatina nei tessuti bersaglio, i gold standard utilizzati sono (Jager, Purpura, Shao, Inoue, & Kreider, 2011):

- la spettroscopia di risonanza magnetica;
- la biopsia muscolare;
- misurare la ritenzione di creatina nell'intero corpo, attraverso la differenza tra l'assunzione di creatina e l'escrezione urinaria di creatina.

In soluzione acquosa, a causa di una ciclizzazione intramolecolare, la creatina non è stabile. Questa viene convertita in creatinina a tassi più elevati quanto più basso è il pH e quanto è più alta la temperatura (la creatina è stabile in soluzione a pH neutro). La creatina si degrada in creatinina dopo tre giorni di conservazione a 25°C, ciò determina il motivo per cui viene venduta in forma solida. Questo non significa che, durante il processo digestivo, la creatina venga degradata in creatinina, perché tale degradazione può essere ridotta o arrestata abbassando il pH sotto 2,5 o aumentando il pH sopra 12,1. Questo è il motivo per cui meno dell'1% della

creatina viene degradato in creatinina nel tratto gastrointestinale (Harris, Soderlund, & Hultman, 1992) (Deldicque, et al., 2008).

4.3 Tipologie di creatina in commercio

La forma di creatina più studiata ed utilizzata fin dai primi anni '90 è la creatina monoidrato (Kreider, et al., 2017). Nonostante ne sia stata dimostrata scientificamente l'efficacia, la sicurezza e il basso costo, diverse strategie di mercato hanno speculato negativamente sull'efficacia della creatina monoidrato e sulla sua sicurezza, dando spazio a forme alternative di creatina (Jager, Purpura, Shao, Inoue, & Kreider, 2011).

Le forme esistenti di creatina, oltre alla monoidrato, sono (Cooper, Naclerio, Allgrove, & Jimenez, 2012):

- creatina anidra: creatina monoidrato a cui è stata tolta la molecola di acqua;
- creatina prodotta sotto forma di sale: creatina piruvato, creatina citrato, creatina malato, creatina fosfato, creatina magnesio, etc.
- creatina prodotta in forma estere: estere etilico della creatina, gluconato di creatina;
- creatina effervescente: formata da creatina citrata o creatina monoidrato con acido citrico e bicarbonato, permette di sciogliersi maggiormente in acqua.

Nonostante queste alternative vengano spacciate come forme più efficaci della creatina monoidrato, non esistono lavori pubblicati con revisione paritaria che dimostrino la loro efficacia in termini di quantità d'accumulo di creatina nel muscolo. Sono necessarie, quindi, ulteriori ricerche sui loro effetti, e le prove della loro efficacia e sicurezza sono poche se non inesistenti. Gli studi dimostrano che queste varianti hanno un effetto minore sui depositi intramuscolari di creatina e che le eventuali differenze di prestazioni sono legate all'unione della creatina con altri nutrienti; infatti, queste altre forme alternative hanno meno creatina per grammo rispetto alla creatina monoidrato (Jager, Purpura, Shao, Inoue, & Kreider, 2011).

CAPITOLO 5: Effetti collaterali della creatina

L'International Society of Sports Nutrition (ISSN) nel 2017 ha dichiarato la sua posizione rispetto alla sicurezza e l'efficacia dell'integrazione di creatina nell'esercizio fisico e nello sport, tramite la pubblicazione di un documento basato sulla revisione della letteratura scientifica (Antonio, et al., 2021).

Secondo l'ISSN e la comunità scientifica, l'integrazione di creatina a breve o a lungo termine non ha effetti dannosi su individui sani, a patto che ci si attenga alle dosi del protocollo integrativo (Butts, Jacobs, & Silvis, 2018).

Con l'assunzione di creatina è possibile andare in contro ad alcuni effetti collaterali quali:

➤ AUMENTO DI PESO DOVUTO ALLA RITENZIONE IDRICA MUSCOLARE

È considerato uno degli effetti indesiderati più comuni e che più preoccupa sportivi ed atleti.

Essendo la creatina una sostanza osmoticamente attiva, un aumento del contenuto di creatina nel corpo può portare ad un aumento di ritenzione idrica. Il trasportatore di creatina sodio-dipendente permette che la creatina venga introdotta nel muscolo dalla circolazione. Oltre al sodio, in questo trasporto, viene assorbita anche l'acqua nel muscolo per contribuire a mantenere l'osmolalità intracellulare (Wyss & Kaddurah-Daouk, Creatine and creatinine metabolism, 2000). L'aumento di peso, derivato dalla ritenzione idrica, sembra verificarsi solo nei giorni successivi l'inizio dell'integrazione, per poi stabilizzarsi a lungo termine (Antonio, et al., 2021). È importante sottolineare che questa conseguenza non si manifesta tassativamente nel 100% dei soggetti, ma è l'effetto indesiderato più comune nella popolazione.

➤ DISTURBI GASTROINTESTINALI

Effetto indesiderato dovuto al potere osmotico della creatina.

Quando nell'intestino arrivano livelli consistenti di creatina questi tendono a richiamare acqua o a impedirne il riassorbimento. Questo può verificarsi se non si rispetta la modalità di assunzione e si ingeriscono

dosi troppo abbondanti, ciò può infatti avvenire durante la fase di carico. Per cercare di aggirare il problema è possibile suddividere maggiormente le dosi di creatina da assumere quotidianamente, ad esempio da 2 a 4 volte al giorno, ed evitare di ingerirla a stomaco vuoto (Esposito, 2021).

➤ DANNI E DISFUNZIONI RENALI

Le ricerche effettuate da oltre vent'anni non dimostrano alcun effetto negativo sulla salute dei reni se la creatina viene assunta secondo i dosaggi raccomandati. Si ritiene pericolosa l'assunzione di creatina solo in soggetti con disfunzioni renali o problemi pregressi ai reni.

Nonostante la letteratura dica questo, l'argomento genera allarmismo per il fatto che l'integrazione di creatina possa aumentare la creatinina, un valore utilizzato per valutare la funzione renale (Hultman, Soderlund, Timmons, Cederblad, & Greenhaff, 1996).

Generalmente, la creatina non è presente nelle urine ma durante l'integrazione può raggiungere livelli ematici molto elevati, che sommati a quella ingerita tramite gli alimenti, può arrivare ad aumentare sia la creatinina ematica che quella urinaria (Rawson, Clarkson, Price, & Miles, 2002). La preoccupazione per i possibili danni renali è legata alla convinzione che se i reni sono obbligati ad espellere livelli di creatina e creatinina maggiori rispetto al normale, questo porti ad un conseguente sovraccarico renale. Una diminuita funzionalità renale però non è necessariamente correlata ad un aumento transitorio di creatina e creatinina (Antonio, et al., 2021).

È necessario ricordare inoltre che quando si assume creatina, questa comporta l'attivazione di molteplici processi biochimici e fisiologici, dunque un carico di lavoro aggiuntivo per il nostro corpo. Per questo motivo, è fondamentale assumerla con buon senso, affidandosi ad esperti del settore, che attraverso analisi esaustive provvederanno a consigliare il percorso migliore da scegliere. Di per sé la creatina, in soggetti sani che ne rispettano i dosaggi, rimane l'integratore sportivo più sicuro in commercio.

CAPITOLO 6: Conclusione

L'obiettivo di questa tesi è stato quello di valutare la creatina come integratore alimentare, analizzandone ogni sua sfaccettatura dalla biochimica alla fisiologia e all'utilizzo nel contesto della performance sportiva.

Nel mondo dell'integrazione alimentare, la creatina è definita come un integratore ergogenico che aiuta a sostenere e migliorare le prestazioni sportive, come un supplemento nutritivo che collabora con l'organismo per compensarne le carenze o semplicemente per fornire energia più comodamente durante una sessione di allenamento.

In questo lavoro sono stati evidenziati gli indiscussi benefici ergogenici della creatina, dall'aumento della forza all'aumento della massa muscolare, per poi indagare se questi effetti potessero riprodurre dei miglioramenti reali in termini di performance sportiva.

Sono stati quindi analizzati gli studi riguardanti gli effetti della creatina nelle performance di agilità, sprint e salto e, in ciascuno di questi, sono stati riscontrati diversi limiti: il numero degli studi è molto ridotto, i risultati positivi raggiunti o sono in contrapposizione con altri studi o non raggiungono la significatività statistica, e infine i campioni statistici utilizzati non rappresentano correttamente la popolazione.

Il limite maggiore è dovuto alla complessità degli sport e dei meccanismi energetici misti che vengono utilizzati. La scienza ha dimostrato come la creatina abbia dei benefici su attività prevalentemente anaerobiche.

Il problema dell'efficacia sorge quando uno sport utilizza diversi sistemi energetici ed i benefici diminuiscono quando è maggiore l'attività aerobica richiesta dallo sport.

Altri limiti riguardano le metodologie sperimentali: non vi è una metodologia comune alla base dei diversi studi in quanto ad esempio non vengono considerate le stesse variabili come lo stato di allenamento del soggetto, l'intensità dell'esercizio svolto, la durata dello sforzo, il dosaggio di creatina utilizzato, etc.

È possibile concludere che, nonostante la creatina porti a dei comprovati benefici ergogenici, questo non si traduce necessariamente nel miglioramento della performance sul campo. Al fine di ottenere delle risposte statisticamente più rilevanti è necessario svolgere ulteriori ricerche a riguardo.

Analizzando i benefici non ergogenici per cui la creatina viene utilizzata è possibile osservare come questa svolga un ruolo fondamentale, non solo per gli aspetti tecnici sportivi, ma anche per tutto ciò che di esterno ne fa parte. Si è evidenziato come per un atleta la creatina possa aiutare nel miglioramento del recupero, a prevenire gli infortuni e nel tollerare in miglior modo allenamenti in condizioni di calore evitando la disidratazione. Un maggiore approfondimento va svolto, invece, per verificare se effettivamente la creatina possa aiutare in condizioni di immobilizzazione o durante una riabilitazione post infortunio, in quando i risultati attuali sono abbastanza contrastanti.

Per quanto riguarda il danno muscolare causato dall'esercizio fisico si osserva come l'integrazione di creatina possa aiutare a ridurre la risposta infiammatoria e ad aumentare il numero di cellule satelliti presenti nel muscolo. L'azione di omeostasi del calcio e di diminuzione dello stress ossidativo che la creatina dovrebbe realizzare è da approfondire ulteriormente, in quanto questi procedimenti risultano ancora poco chiari e gli studi presenti a riguardo sono discordanti tra loro.

La creatina, oltre ad essere utilizzata nell'ambito descritto in questa tesi, viene utilizzata anche in contesti diversi da quello sportivo: per contrastare la sarcopenia nella fase di invecchiamento, per migliorare la funzione neurologica grazie ad una quantità maggiore di creatina cerebrale e nel periodo della gravidanza per ridurre complicazioni intra e post-partum.

Un limite importante osservato revisionando gli studi scientifici ricade nella selezione dei soggetti oggetto di studio. La maggior parte degli studi riporta soggetti uomini, sono quindi minori le informazioni presenti in letteratura sull'impatto che la creatina può avere nelle donne. Negli studi in cui sono presenti le donne non viene considerato che la biodisponibilità di creatina

cambia nelle diverse fasi del ciclo mestruale. Diversi studi basati sulle prestazioni trascurano questi aspetti e ciò porta ad implementare gli studi riguardo l'uso della creatina facendo delle considerazioni di genere.

La creatina è ad oggi l'integratore alimentare sportivo più utilizzato e venduto in commercio. Non essendo regolamentata la sua vendita, così come non controllata la sua possibilità di acquisto, la creatina rimane oggi un integratore da usare razionalmente. Avendo un costo molto basso ed essendo accessibile a tutti, il rischio che questa venga pubblicizzata diffondendo speculazioni è molto alto. Oggi giorno, attraverso i social, molte persone spacciano la creatina come una pozione magica in grado di far aumentare notevolmente la massa muscolare e far diventare più forti. Viste le evidenze riportate in questa tesi è però fondamentale ricordare che la creatina ha delle controindicazioni e che se non viene associata ad un allenamento programmato non porta agli effetti desiderati.

Bibliografia

- Aedma, M., Timpmann, S., Latt, E., & Oopik, V. (2015). Short-term creatine supplementation has no impact on upper-body anaerobic power in trained wrestlers. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* .
- Antonio, J. (2019). High-protein diets in trained individuals. *Res Sports Med*, 195-203.
- Antonio, J., Candow, D. G., Forbes, S. C., Gualano, B., Jagim, A. R., Kreider, R. B., . . . Ziegenfuss, T. N. (2021). Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*.
- Association, A. D., & Canada, D. o. (2003). Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. *Journal of the American Dietetic Association*.
- Australian Government*. (s.d.). Tratto da Australian Sports Commission: <https://www.ausport.gov.au/>
- Avelar-Escobar, G., Mendenz-Navarro, J., Ortiz-Olvera, N., & Castellanos, G. (2012). Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: Use and abuse by young athletes. *Annals of Hepatology*, 564-569.
- Backhouse, S., Whitaker, L., & Petroczi, A. (2013). Gateway to doping? Supplement use in the context of preferred competitive situations, doping attitude, beliefs, and norms. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 244-252.
- Barkoukis, V., Lazuras, L., Lucidi, F., & Tsorbatzoudis, H. (2015). Nutritional supplement and doping use in sport: Possible underlying social cognitive processes. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 582-588.
- Bassit, R. A., Curi, R., & Costa Rosa, L. F. (2008). Creatine supplementation reduces plasma levels of pro-inflammatory cytokines and PGE2 after a half-ironman competition. *Amino Acids*.
- Beaton, L. J., Tarnopolsky, M. A., & Phillips, S. M. (2002). Contraction-induced muscle damage in humans following calcium channel blocker administration. *The Journal of physiology* .
- Benzi, G., & Ceci, A. (2001). Creatine as nutritional supplementation and medicinal product. *The Journal of sports medicine and physical fitness*.

- Branch, J. D. (2003). Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*.
- Brosnan, J., & Brosnan, M. E. (2010). Creatine metabolism and the urea cycle. *Mol Genet Metab*, 49-52.
- Buford, T. W., Kreider, R. B., Stout, J. R., Greenwood, M., Campbell, B., Spano, M., . . . Antonio, J. (2007). International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*.
- Butts, J., Jacobs, B., & Silvis, M. (2018). Creatine Use in Sports. *Sports health*.
- Clarkson, P. M., & Hubal, M. J. (2002). Exercise-induced muscle damage in humans. *American journal of physical medicine & rehabilitation*.
- Cook, M. B., Rybalka, E., Williams, A., Cribb, P. J., & Hayes, A. (2009). Creatine supplementation enhances muscle force recovery after eccentrically-induced muscle damage in healthy individuals. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*.
- Cooper, R., Naclerio, F., Allgrove, J., & Jimenez, A. (2012). Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*.
- Cox, G., Mujika, I., Tumilty, D., & Burke, L. (2002). Acute creatine supplementation and performance during a field test simulating match play in elite female soccer players. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism* .
- Da Silva, R., Nissim, I., Brosnan, M., & Brosnan, J. (2009). Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 256-61.
- Del Favero, S., Roschel, H., Artioli, G., Ugrinowitsch, C., Tricoli, V., Costa, A., . . . Gualano, B. (2012). Creatine but not betaine supplementation increases muscle phosphorylcreatine content and strength performance. *Amino acids*.
- Deldicque, L., Decombaz, J., Foncea, H. Z., Vuichoud, J., Poortmans, J. R., & Francaux, M. (2008). Kinetics of creatine ingested as a food ingredient. *European journal of applied physiology*.
- Delecluse, C., Diels, R., & Goris, M. (2003). Effect of creatine supplementation on intermittent sprint running performance in highly trained athletes. *Journal of strenght and conditioning research*.

- Deminice, R., & Jordao, A. A. (2012). Creatine supplementation reduces oxidative stress biomarkers after acute exercise in rats. *Amino acids*.
- Deminice, R., Rosa, F. T., Franco, G. S., Jordao, A. A., & Cristini de Freitas, E. (2013). Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. *Nutrition*.
- Denham, B. (2017). Athlete information sources about dietary supplements: A review of extant research. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 325-334.
- Esposito, D. (2021). *Project integratori. L'integratore giusto al momento giusto*. Project Editions.
- Fiske, C., & Subbarow, Y. (1927). The Nature of the "Inorganic Phosphate" in Voluntary Muscle. *Science*, 401-3.
- Fonte, C., Pereira, A., & Fernandes, A. (2019). The consumption of supplements by sportsmen: a systematic review of literature. *Motricidade*, 67-8.
- Garthe, I., & Maughan, R. (2017). Athletes and Supplements: Prevalence and Perspectives. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 126-138.
- Gazzetta ufficiale delle Comunità europee. (2002, Giugno 10). Direttiva 2002/46/CE per il ravvicinamento delle legislazioni degli Stati membri relative agli integratori alimentari. *Gazzetta ufficiale delle Comunità europee*.
- Glaister, M., Lockey, R. A., Abraham, C. S., Staerck, A., Goodwin, J. E., & McInnes, G. (2006). Creatine Supplementation and Multiple Sprint Running Performance. *Journal of strenght and conditioning research*.
- Green, A. L., Hultman, E., Macdonald, I. A., Sewell, D. A., & Greenhaff, P. L. (1996). Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *The American journal of physiology*.
- Greenwood, M., Kreider, R. B., Greenwood, L., & Byars, A. (2003). Cramping and Injury Incidence in Collegiate Football Players Are Reduced by Creatine Supplementation. *Journal of athletic training*.
- Griffiths, J. (1982). Creatine kinase isoenzyme 1. *Clin Lab Med*, 493-506.
- Haff, G., Kirksey, K., Stone, M., Warren, B., Johnson, R., Stone, M., . . . Proulx, C. (2000). The effects of 6 weeks of creatine monohydrate

- supplementation on dynamic rate of force development. *Journal of Strength and Conditioning Research*.
- Harris, R. C., Soderlund, K., & Hultman, E. (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical science* .
- Haycraft, J. A., Kovalchik, S., Pyne, D. B., & Robertson, S. (2017). Physical Characteristics of Players within the Australian Football League Participation Pathways: A Systematic Review. *Sports medicine-open*.
- Hespel, P., & Derave, W. (2007). Ergogenic effects of creatine in sports and rehabilitation. *Sub-cellular biochemistry*.
- Hultman, E., Soderlund, K., Timmons, J. A., Cederblad, G., & Greenhaff, P. L. (1996). Muscle creatine loading in men. *Journal of applied physiology* .
- Izquierdo, M., Ibanez, J., Gonzalez-Badillo, J. J., & Gorostiaga, E. M. (2002). Effects of creatine supplementation on muscle power, endurance, and sprint performance. *Medicine and science in sports and exercise* .
- Jager, R., Purpura, M., Shao, A., Inoue, T., & Kreider, R. B. (2011). Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino acids*.
- Juhn, M. S., & Tarnopolsky, M. (1998). Potential side effects of oral creatine supplementation: a critical review. *Clinical journal of sport medicine: official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine*.
- Kanda, K., Sugama, K., Hayashida, H., Sakuma, J., Kawakami, Y., Miura, S., . . . Suzuki, K. (2013). Eccentric exercise-induced delayed-onset muscle soreness and changes in markers of muscle damage and inflammation. *Exercise immunology review*.
- Kass, I., & Lipton, P. (1982). Mechanisms involved in irreversible anoxic damage to the in vitro rat. *J Physiol*.
- Kilduff, L. P., Georgiades, E., James, N., Minnion, R. H., Mitchell, M., Kingsmore, D., . . . Pitsiladis, Y. P. (2004). The effects of creatine supplementation on cardiovascular, metabolic, and thermoregulatory responses during exercise in the heat in endurance-trained humans. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*.

- Kim, J., Lee, J., Kim, S., Yoon, D., Kim, J., & Sung, D. J. (2015). Role of creatine supplementation in exercise-induced muscle damage: A mini review. *Journal of Exercise Rehabilitation*.
- Kniskern, M. A., & Johnston, C. S. (2011). Protein dietary reference intakes may be inadequate for vegetarians if low amounts of animal protein are consumed. *Nutrition*.
- Kocak, S., & Karli, U. (2003). Effects of high dose oral creatine supplementation on anaerobic capacity of elite wrestlers. *The journal of sports medicine and physical fitness*.
- Kraemer, W. J., & Volek, J. S. (1999). Creatine supplementation. Its role in human performance. *Clinics in sports medicine*.
- Kreider, R. B. (2003). Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Molecular and cellular biochemistry*.
- Kreider, R. B., Ferreira, M., Wilson, M., Grindstaff, P., Plisk, S., Reinardy, J., . . . Almada, A. L. (1998). Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Medicine and science in sports and exercise*.
- Kreider, R. B., Kalman, D. S., Antonio, J., Ziegenfuss, T. N., Wildman, R., Collins, R., . . . Lopez, H. L. (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*.
- Kreider, R. B., Melton, C., Rasmussen, C. J., Greenwood, M., Lancaster, S., Cantler, E. C., . . . Almada, A. L. (2003). Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Molecular and cellular biochemistry*.
- Lamontagne-Lacasse, M., Nadon, R., & Goulet, D. B. (2011). Effect of creatine supplementation on jumping performance in elite volleyball players. *International journal of sports physiology and performance*.
- Lawler, J., Barnes, W., Wu, G., Song, W., & Demaree, S. (2002). Direct Antioxidant Properties of Creatine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*.
- Maccormick, V. M., Hill, L. M., Macneil, L., Burke, D. G., & Smith-Palmer, T. (2004). Elevation of creatine in red blood cells in vegetarians and nonvegetarians after creatine supplementation. *Canadian journal of applied physiology*.
- Mahmood, L. (2014). The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *Department of Health Sciences*.

- Manjarrez-Montes de Oca, R., Farfán-González, F., Camarillo-Romero, S., Tlatempa-Sotelo, P., Francisco-Argüelles, C., Kormanowski, A., . . . Alvear-Ordenes, I. (2013). Effects of creatine supplementation in taekwondo practitioners. *Nutricion hospitalaria*.
- Melina, V., Craig, W., & Levin, S. (2016). Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*.
- Mielgo-Ayuso, J., Calleja-Gonzalez, J., Marques-Jimenez, D., Caballero-Garcia, A., Cordova, A., & Fernandez-Lazaro, D. (2019). Effects of Creatine Supplementation on Athletic Performance in Soccer Players: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*.
- Minajeva, A., Ventura-Clapier, R., & Veksler, V. (1996). Ca²⁺ uptake by cardiac sarcoplasmic reticulum ATPase in situ strongly depends on bound creatine kinase. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*.
- Nelson, A. G., Arnall, D. A., Kokkonen, J., Day, R., & Evans, J. (2001). Muscle glycogen supercompensation is enhanced by prior creatine supplementation. *Medicine and science in sports and exercise*.
- Olsen, S., Aagaard, P., Kadi, F., Tufekovic, G., Verney, J., Olesen, J. L., . . . Kjaer, M. (2006). Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *The journal of physiology*.
- Op't Eijnde, B., Urso, B., Richter, E. A., Greenhaff, P. L., & Hespel, P. (2001). Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes*.
- Op't Eijnde, B., Vergauwen, L., & Hespel, P. (2001). Creatine loading does not impact on stroke performance in tennis. *International journal of sports medicine* .
- Philpott, J., Witard, O., & Galloway, S. (2019). Applications of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for sport performance. *Res Sports Med*, 219-37.
- Pluim, B. M., Ferrauti, A., Broekhof, F., Deutekom, M., Gotzmann, A., Kuipers, H., & Weber, K. (2006). The effects of creatine supplementation on selected factors of tennis specific training. *British journal of sports medicine* .
- Powers, M. E., Arnold, B. L., Weltman, A. L., Perrin, D. H., Mistry, D., Kahler, D. M., . . . Volek, J. (2003). Creatine Supplementation Increases Total Body Water Without Altering Fluid Distribution. *Journal of athletic training*.

- Rahimi, R. (2011). Creatine supplementation decreases oxidative DNA damage and lipid peroxidation induced by a single bout of resistance exercise. *Journal of strength and conditioning research*.
- Ramirez-Campillo, R., Gonzalez-Jurado, J., Martinez, C., Yuzo Nakamura, F., Penailillo, L., Meylan, C. M., . . . Izquierdo, M. (2016). Effects of plyometric training and creatine supplementation on maximal-intensity exercise and endurance in female soccer players. *Journal of science and medicine in sport*.
- Rawson, E. S., & Volek, J. S. (2003). Effects of creatine supplementation and resistance training on muscle strength and weightlifting performance. *Journal of strength and conditioning research*.
- Rawson, E. S., Clarkson, P. M., Price, T. B., & Miles, M. P. (2002). Differential response of muscle phosphocreatine to creatine supplementation in young and old subjects. *Acta physiologica Scandinavica*.
- Safdar, A., Yardley, N. J., Snow, R., Melov, S., & Tarnopolsky, M. A. (2008). Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiological genomics*.
- Santos, R. V., Bassit, R. A., Caperuto, E. C., & Costa Rosa, L. F. (2004). The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. *Life science* .
- Savino, G., Valenti, L., D'Alisera, R., Pinelli, M., Persi, Y., Trenti, T., & WDPP. (2019). Dietary supplements, drugs and doping in the sport society. 548-555.
- Silva, L. A., Tromm, C. B., Da Rosa, G., Bom, K., Luciano, T. F., Tuon, T., . . . Pinho, R. A. (2013). Creatine supplementation does not decrease oxidative stress and inflammation in skeletal muscle after eccentric exercise. *Journal of sports sciences*.
- Skare, O. C., Skadberg, & Wisnes, A. R. (2001). Creatine supplementation improves sprint performance in male sprinters. *Scandinavian journal of medicine and science in sports*.
- Stout, J., Eckerson, J., Noonan, D., Moore, G., & Cullen, D. (1999). Effects of 8 weeks of creatine supplementation on exercise performance and fat-free weight in football players during training. *Nutrition Research*.
- Tidball, J. G. (2005). Inflammatory processes in muscle injury and repair. *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*.

- Tyler, T. F., Nicholas, S. J., Hershman, E. B., Glace, B. W., Mullaney, M. J., & Mc Hugh, M. P. (2004). The effect of creatine supplementation on strength recovery after anterior cruciate ligament (ACL) reconstruction: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *The American journal of sports medicine* .
- U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2017). Tratto da U.S. Food and Drug Administration: <https://www.fda.gov/>
- Veech, R., Lawson, J. W., Cornell, N. W., & Krebs, H. (1979). Cytosolic phosphorylation potentia. *J Biol Chem* .
- Voet, D., Voet, J., & Pratt, C. (2003). *Fondamenti di biochimica*. Bologna: Zanichelli.
- Vogel, R. A., Webster, M. J., Erdmann, L. D., & Clark, R. D. (2000). Creatine supplementation: Effect on supramaximal exercise performance at two levels of acute hypohydration. *Journal of Strength and Conditioning Research* .
- Volek, J. S., Duncan, N. D., Mazzetti, S. A., Staron, R. S., Putukian, M., Gomez, A. L., . . . Kraemer, W. J. (1999). Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Medicine and science in sports and exercise* .
- Volek, J. S., Mazzetti, S. A., Farquhar, W. B., Barnes, B. R., Gomez, A. L., & Kraemer, W. J. (2001). Physiological responses to short-term exercise in the heat after creatine loading. *Medicine and science in sports and exercise* .
- Volek, J. S., Ratamess, N. A., Rubin, M. R., Gomez, A. L., French, D. N., McGuigan, M. M., . . . Kraemer, W. J. (2004). The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance training overreaching. *European journal of applied physiology* .
- Walker, J. (1979). Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 177-242.
- Watson, G., Casa, D. J., Fiala, K. A., Hile, A., Roti, M. W., Healey, J. C., . . . Maresh, C. M. (2006). Creatine use and exercise heat tolerance in dehydrated men. *Journal of athletic training* .
- Wax, B., Kerksick, C. M., Jagim, A. R., Mayo, J. J., Lyons, B. C., & Kreider, R. B. (2021). Creatine for Exercise and Sports Performance, with Recovery Considerations for Healthy Populations. *Nutrients*.
- Wiens, K., Erdman, K., Stadnyk, M., & Parnell, J. (2014). Dietary supplement usage, motivation, and education in young, Canadian

athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 613-622.

Wyss, M., & Kaddurah-Daouk, R. (2000). Creatine and Creatinine Metabolism. *Physiological Review*.

Ziegenfuss, T., Lowery, L. M., & Lemon, P. (1998). Acute fluid volume changes in men during three days of creatine supplementation. *Journal of Exercise Physiology Online*.