

Ruolo della creatina nell'ambito della medicina dell'esercizio sportivo e nella riabilitazione dell'apparato locomotore

The role of creatine in the sports medicine and in muscle skeletal rehabilitation

R. Saggini
R.G. Bellomo
L. Di Pancrazio
A. Saggini¹

RIASSUNTO

L'interesse per l'influenza dei supplementi dietetici di creatina sulle differenti prestazioni sportive risulta relativamente recente: tuttavia, a tale proposito numerosi lavori sperimentali sono presenti in letteratura basati sulle preliminari osservazioni che il contenuto muscolare di creatina può essere aumentato a mezzo della sua somministrazione esogena. L'impiego della creatina fosfato (CP) si è rivelato utile nell'ambito di un trattamento, anche farmacologico, volto a ripristinare il trofismo e la funzione del muscolo scheletrico in diverse situazioni patologiche. Dati sperimentali e clinici suggeriscono che una maggiore disponibilità organica di questo composto ad alto contenuto energetico possa giocare un ruolo importante sia nel soggetto sano, aumentando la capacità del muscolo di generare forza e ritardando il raggiungimento del punto di fatica, sia nel soggetto affetto da alterazione del tono trofismo muscolare contribuendo significativamente al miglioramento del quadro clinico.

Parole chiave: creatina, riabilitazione muscolare

SUMMARY

In biological systems cells need energy intake to grow and to work. Muscle cell contraction depends on the availability of high-energy phosphorylated compounds, formed by adenosine triphosphate (ATP) and creatine phosphate (CP). Several recent studies have dealt with the effect of dietary creatine supplements on sport performance. These studies particularly showed the increase of CP in muscle cells due to its exogenous administration. CP is used in the treatment to restore trophism and function of the skeletal muscle. Experimental and clinical data suggest that increased availability of this organic high energy compound can play an important role in the healthy subject, as well as in a pathological subject with decreased muscle trophism. In the former case it increases the ability of the muscle to generate power and to delay fatigue, and in the latter case CP treatment significantly improves clinical conditions.

Key words: creatine, muscle rehabilitation

Nei sistemi biologici le cellule necessitano, sia per la loro crescita che per il loro funzionamento, di apporti energetici. L'attività contrattile delle cellule muscolari è dipendente dalla disponibilità di composti fosforilati ad alta energia, costituiti

Cattedra di Medicina Fisica e Riabilitativa, Scuola di Specializzazione in Medicina Fisica e Riabilitativa, Università "G. D'Annunzio", Chieti;
¹ Università Tor Vergata Roma

Indirizzo per la corrispondenza:
Prof. R. Saggini
Centro Universitario di Medicina dello Sport Università "G. d'Annunzio"
Viale Abruzzo, 322
66013 - Chieti Scalo
Tel. +39 0871 587107
Fax +39 0871 575668
E-mail: saggini@unich.it

Ricevuto il 28 aprile 2009
Accettato il 30 aprile 2009

dall'adenosintrifosfato (ATP) e dalla creatina fosfato (CP). I tessuti eccitabili contengono basse concentrazioni di ATP, normalmente dell'ordine di 2-5 mM, oltre all'ATP, in questi tessuti vengono accumulate notevoli quantità di altri composti fosforici ad alto livello energetico, chiamati fosfageni, che rappresentano un'importante riserva di energia. L'unico fosfagene presente nei vertebrati è rappresentato dalla creatina fosfato. Questa viene sintetizzata nel fegato e nel rene, ma non nel muscolo; essa è trasportata dal circolo sanguigno e quindi captata dai tessuti con alte richieste energetiche, mediante un meccanismo di trasporto attivo. Nel muscolo scheletrico la concentrazione media di CP è compresa tra 25 e 35 mM, ed essa è molto più elevata rispetto all'ATP.

La sintesi della creatina avviene a partire dagli aminoacidi glicina e arginina e mediante la catalisi operata dall'amidinotransferasi, e dalla metiltransferasi. La creatina viene convertita irreversibilmente e non-enzimaticamente in creatinina e, quindi, escreta nelle urine. Nel muscolo a riposo la creatinasi serve a sintetizzare la fosfocreatina dalla creatina a spese dell'ATP, mentre durante l'esercizio tale reazione è diretta soprattutto alla sintesi dell'ATP. Nell'uomo la creatina viene parzialmente sintetizzata per via endogena, ma è anche presente nella dieta, giungendo derivata principalmente dalla carne. I supplementi di creatina incrementano la concentrazione totale di questa sostanza nel muscolo scheletrico ed a riposo si ha un aumento della fosfocreatina nelle fibre sia di tipo I ma, soprattutto, di tipo II: a questo proposito va osservato che durante lo sforzo l'incremento nella sintesi di ATP è conseguenza della maggiore disponibilità di fosfocreatina nelle fibre di tipo II. Anche se finora in letteratura non è riferita la prova certa di un incremento della prestazione durante lo sforzo di intensità elevata, alla supplementazione di creatina viene attribuito un incremento della prestazione dovuto al miglioramento della rifosforilazione dell'ADP ad ATP, come conseguenza della maggiore disponibilità di fosfocreatina. Il circuito creatina/creatina-chinasi/fosfocreatina è correlato alla funzionalità mitocondriale come un ben organizzato sistema sia di "tamponamento di energia" che di "trasferimento di energia", per attuare il controllo del pool degli adenilati (ATP/ADP/AMP) e, quindi, consentire un efficiente utilizzo di energia in senso termodinamico. A seconda dei fabbisogni metabolici una di queste funzioni del suddetto circuito può essere dominante, ovvero nelle fibre *fast twitch* la funzione di tamponamento è predominante rispetto a quella di trasferimento dell'energia.

NOTAZIONI STORICHE

Fiske e Subbarow nel 1927 misero in evidenza la presenza nel muscolo di un composto organico della creatina: la *fosfocreatina* o *creatina fosfato*. Gli stessi autori osservarono, in studi condotti sull'animale, che i livelli di fosfocreatina diminuivano durante la stimolazione elettrica del muscolo per poi aumentare nuovamente durante la fase di riposo. Le loro ricerche e quelle di Lundsgaard sulla creatina nella sua forma libera e fosforilata hanno costituito le basi per la comprensione del metabolismo intermedio della muscolatura scheletrica¹. Gli studi circa il ruolo della creatina nel metabolismo muscolare hanno avuto un particolare impulso in campo umano dopo l'introduzione della tecnica biptica mediante il prelievo di frammenti muscolari, utilizzando uno speciale ago². Tale metodologia di indagine è stata utilizzata per la prima volta nel 1967 nello studio dell'utilizzo e della risintesi dell'ATP e della fosfocreatina³. Un'altra metodica utilizzata nello studio del metabolismo della creatina è stata la Risonanza Magnetica Nucleare che non richiedendo interventi cruenti consente indagini comparative sullo stesso soggetto⁴.

LA SINTESI, LA DEGRADAZIONE INTRAORGANICA E L'ELIMINAZIONE DELLA CREATINA

La sintesi della creatina avviene a partire dagli aminoacidi *glicina* e *arginina*, con il contributo della *S-adenosil-metionina* e mediante la catalisi operata da alcuni enzimi (*amidnotransferasi*, *metiltransferasi*) localizzati a livello epatico, pancreatico e renale. Nel sangue, la normale concentrazione plasmatica della creatina è compresa fra le 50 e le 100 $\mu\text{mol/litro}$. Circa il 95% del contenuto totale di creatina dell'organismo umano è localizzato a livello dei muscoli scheletrici¹ dove viene incorporata con un meccanismo sodio-dipendente⁵⁻⁷. Per quanto riguarda la metabolizzazione della creatina, in assenza di una sua supplementazione, la molecola viene convertita irreversibilmente e non-enzimaticamente in creatinina e, quindi, escreta nelle urine. In tal caso, il turnover di trasformazione della creatina in creatinina è dell'1,6% al giorno⁸. Per un uomo di 70 kg, con un contenuto totale di creatina pari a 120 g, circa 2 g/die di creatina vengono metabolizzati in creatinina. La creatina così biometabolizzata viene rimpiazzata tramite sia la sintesi endogena (a partire da arginina e glicina) che l'apporto esogeno di tipo alimen-

tare. Si stima che l'apporto alimentare medio di creatina per una dieta mista sia di circa 1 g/die. Un eccesso di apporto alimentare può, almeno in parte, influenzare la sintesi della creatina con un meccanismo a feedback che tenderebbe a deprimere la sintesi endogena⁹. La creatina di origine alimentare è contenuta principalmente nella carne, mentre solo tracce sono presenti in alcuni vegetali. Nel caso di una dieta priva di creatina, come nei vegetariani, il fabbisogno giornaliero è coperto dalla sola sintesi endogena. In tal caso, l'eliminazione urinaria della creatinina risulta molto limitata¹⁰. Per ciò che concerne l'eliminazione della creatina introdotta con gli alimenti o con la supplementazione, i dati di letteratura sono discordanti. È stato osservato un aumento dell'escrezione urinaria di creatinina a seguito dell'assunzione di 20 g di creatina/die per cinque giorni. La sospensione dell'assunzione dei supplementi di creatina era poi seguita dal rapido ritorno alla norma dei valori di creatininuria¹¹. Questa osservazione contrasta, tuttavia, con quanto osservato da altri Autori che hanno rilevato come l'aumento della escrezione urinaria di creatinina fosse lieve o nullo in caso di incrementata assunzione orale di creatina¹²⁻¹⁵.

IL RUOLO BIOFISIOLOGICO DELLA CREATINA A LIVELLO MUSCOLARE

L'energia utilizzata dal muscolo scheletrico per la sua contrazione deriva dall'idrolisi dell'ATP ad ADP. La normale funzionalità dei muscoli richiede poi che l'ATP sia continuamente risintetizzato, a partire da suoi prodotti di trasformazione. Durante l'attività motoria di intensità massima e di breve durata, la disponibilità dinamica di ATP è ottenuta quasi esclusivamente a mezzo del processo anaerobico alattacido che si realizza mediante la defosforilazione della fosfocreatina, con il conseguente passaggio dell'ADP allo stato di ATP, atto a liberare energia per la contrazione muscolare, mediante la seguente reazione reversibile pH-dipendente:

creatina chinasi fosfocreatina + ADP \leftrightarrow creatina + ATP \rightarrow contrazione muscolare

per cui la creatina viene poi rifosforilata durante il periodo di riposo. In considerazione dell'attività di detto circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina, nel muscolo la concentrazione di fosfocreatina rappresenta un pool di riserva energetica rapidamente utilizzabile per il ripristino del contenuto di ATP. Inoltre, il circuito creatina/creatina

chinasi/fosfocreatina è connesso con i processi di trasduzione di energia dei mitocondri^{16,17}. Questo comporta che a riposo la trasduzione aerobica mitocondriale può essere fonte energetica di fosforilazione della creatina supplementata in eccesso. Durante l'attività muscolare intensa e di breve durata, il decremento della forza sviluppata può essere messo in relazione al depauperamento delle riserve muscolari di fosfocreatina, con conseguente rallentamento della velocità di rigenerazione dell'ATP^{18,19}. In tale situazione, l'affaticamento muscolare può essere messo in relazione con una riduzione della produzione di ATP prevalentemente nelle fibre muscolari di tipo II (*fast-twitch*), nelle quali le riserve di fosfocreatina vengono rapidamente utilizzate e deplete²⁰.

LA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA E IL METABOLISMO MUSCOLARE

L'interesse per l'influenza dei supplementi dietetici di creatina sulle differenti prestazioni sportive risulta relativamente recente: tuttavia, a tale proposito numerosi lavori sperimentali sono presenti in letteratura^{13,21-28}, basati sulle preliminari osservazioni che il contenuto muscolare di creatina può essere aumentato a mezzo della sua somministrazione esogena²⁹. L'ingestione di 5 g di creatina provoca un incremento dei livelli plasmatici di creatina fino a 500 μ mol/litro, ad un'ora dalla somministrazione. A seguito dell'assunzione di 20-30 g/die di creatina, il contenuto muscolare di creatina totale può aumentare del 17% e, parallelamente, il contenuto di creatina fosfato risulta incrementato del 7,6%²⁹. Supplementazioni di creatina a dosaggi di 2 g/die per sei settimane non sembrano modificare sia il contenuto muscolare di creatina, sia il rapporto creatina/colina che il consumo di ossigeno, sia a riposo che dopo opportuno allenamento³⁰. Tuttavia, l'assunzione di 2 g/die di creatina sarebbero sufficienti per mantenere i massimi livelli di creatina muscolare raggiunti dopo l'assunzione di dosi di attacco di 20 g/die per sei giorni o, alternativamente, di 3 g/giorno per quattro settimane¹¹. L'incremento del contenuto muscolare di creatina determinato dall'assunzione di supplementi dietetici è, tuttavia, soggetto ad una notevole variabilità interindividuale¹¹. In particolare, il 30% della popolazione generale è caratterizzato da un regime dietetico e da un metabolismo intermedio tali per cui l'assunzione di supplementi dietetici non modifica significativamente le concentrazioni muscolari di creatina poiché queste

sono vicine al livello fisiologico ottimale o massimale¹². Numerosi studi hanno valutato gli effetti della supplementazione orale di creatina sulla rigenerazione dell'ATP e della forma fosforilata della creatina a livello muscolare^{1 23 25 26 31}. Queste ricerche indicano che supplementi di creatina a dosaggi elevati non alterano i livelli di ATP a riposo²³, ma la incrementata concentrazione di fosfocreatina conseguente alla assunzione di creatina permette di mantenere alte ed in evoluzione dinamica le concentrazioni di ATP durante uno sforzo di elevata intensità e di breve durata^{23 31-34}. Ciò dipende dal fatto che il circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina è connesso con la funzionalità mitocondriale e rappresenta un ben organizzato sistema sia di tamponamento di energia che di trasferimento di energia per attuare il controllo del pool degli adenilati (ATP/ADP/AMP) e, quindi, consentire un efficiente utilizzo di energia in senso termodinamico^{16 17}. In relazione alle necessità metaboliche, vi è il predominio di una delle funzioni del circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina: nelle fibre di tipo II la funzione di "tamponamento di energia" è prevalente su quella di "trasferimento di energia". Pertanto, a riposo la trasduzione aerobica mitocondriale può essere la fonte energetica per "tamponare" la fosforilazione della creatina supplementata, con conseguente incremento della disponibilità di fosfocreatina da utilizzare durante l'attività muscolare anaerobica.

LA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA

La creatina in dosaggi elevati (10-40 g/die) può determinare un incremento nell'attività contrattile e, quindi, motoria, opponendosi al decremento del rifornimento energetico in corrispondenza di attività ad alta intensità anaerobica³⁵⁻³⁷. Pur con la riserva della grande variabilità dei protocolli sperimentali messi in atto, si riscontra una notevole discordanza per quanto riguarda la possibilità di migliorare effettivamente la prestazione degli atleti mediante la supplementazione di creatina: sono descritti effetti nulli nelle prestazioni di potenza e di sprint oppure nelle brevi ripetizioni ad alta intensità nel nuoto^{36 38}, nell'atletica leggera³⁹⁻⁴¹ e nelle prove al cicloergometro^{42 43}, anche le prestazioni di endurance nel nuoto non sembrano essere positivamente modificate³⁰. Al contrario, altri riscontri evidenziano effetti positivi nelle prestazioni di sprint o nelle prestazioni intermittenti ad alta intensità di giocatori di football²⁷, di nuotatori juniores⁴⁴, di sprinter e saltatori⁴⁵ e di giovani ed attivi sog-

getti volontari⁴⁶⁻⁴⁸; risultano inoltre descritti effetti positivi anche nelle prestazioni di fondo in giovani volontarie non allenate²⁸. Queste contrapposte osservazioni sulle modificazioni indotte dalla supplementazione di creatina nelle prestazioni sportive non devono stupire in quanto analoghe contraddittorie risposte si rilevano dall'esame della letteratura relativa alle variazioni delle performance per l'assunzione di potenti farmaci dopanti, quali sono gli steroidi anabolizzanti⁴⁹.

L'impiego della CP si è rivelato utile nell'ambito di un trattamento, anche farmacologico, volto a ripristinare il trofismo e la funzione del muscolo scheletrico in diverse situazioni patologiche.

Sono stati pubblicati tre studi⁵⁰⁻⁵² condotti su un totale di 159 pazienti con ipotonotrofia muscolare dell'arto inferiore provocata da prolungata immobilizzazione in seguito a trauma, nei quali è stata valutata l'efficacia del trattamento con CP in aggiunta alla fisiochinesiterapia (FKT) rispetto all'impiego della sola FKT. In tutti questi studi è stato osservato che il tono-trofismo muscolare valutato con varie metodiche strumentali (dinamometro isocinetico, ecografia muscolare, elettromiografia) presentava un incremento significativamente maggiore nel gruppo trattato con FKT e CP rispetto ai pazienti trattati con la sola FKT.

Hespele e coll.⁵³ hanno dimostrato che la supplementazione orale di creatina determina un'ipertrofia muscolare da cui ne consegue un incremento della funzionalità muscolare in corso di riabilitazione dell'arto inferiore successiva ad immobilizzazione per 14 giorni, anche per una modificazione nel primo periodo della risposta miogenica e dell'espressione della MRF4 proteina nel corso dell'allenamento.

Altri autori⁵⁴ hanno sostenuto che la supplementazione orale di creatina possa sia compensare il declino della proteina GLUT4 nel muscolo che avviene durante l'immobilizzazione di un arto, nonché aumentare il contenuto di questa proteina nel successivo training riabilitativo.

Hass e coll.⁵⁵ hanno studiato l'effetto della supplementazione di creatina su un gruppo di venti pazienti affetti da Parkinson, dimostrando che la creatina migliora i benefici di un training di resistenza su tali soggetti.

Negli atleti e negli individui anziani in buona salute un supplemento di creatina a livello di dieta (pari a 3 gr) si è rivelato in grado di promuovere l'aumento della massa muscolare.

Nei pazienti affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) la forza muscolare e la resistenza

ossea risultano gravemente compromesse, è tuttavia noto che gli esercizi di riabilitazione polmonare possono invertire tale tendenza. S. Deacon degli *University Hospitals* di Leicester, ha reclutato 100 pazienti affetti da BPCO (età media 68,2 anni; FEV₁ 44,0[19,6]%) in un trial randomizzato in doppio cieco, controllato vs placebo, della durata di 7 settimane⁵⁶. Ai soggetti coinvolti, inseriti in un programma di riabilitazione polmonare, è stato somministrato un ciclo di creatina (22 g al giorno per 5 giorni; terapia di mantenimento 3,76 g al giorno per tutta la durata della riabilitazione) contro un farmaco placebo. Con una serie di esami, effettuati prima e dopo i 5 giorni di somministrazione e al termine del periodo di riabilitazione, sono state misurate le funzioni polmonari, la massa corporea, la forza muscolare e le performance sportive. A portare a termine il trial sono stati 80 pazienti (38 del gruppo trattato con creatina, 42 del gruppo trattato con placebo). Al termine del periodo di riabilitazione tutti i valori sono notevolmente migliorati, tuttavia nei due gruppi non sono emerse differenze significative (miglioramento nelle funzioni degli arti inferiori, 84 [79] metri Newton – Nm – nel gruppo trattato con creatina vs. 83,8 [60] Nm nel gruppo placebo, $p = 1,0$; miglioramento nelle funzioni degli arti superiori, 19,2 [16] Nm nel gruppo trattato con vs. 19,5 [17] Nm nel gruppo placebo, $p = 0,9$). Un sottogruppo di volontari ($n = 44$), inoltre, aveva accettato di sottoporsi a una biopsia muscolare prima e dopo la terapia. Le biopsie muscolari hanno invece mostrato le tracce dell'assunzione di creatina.

Da questo trial randomizzato, placebo-controllato, non sono emersi benefici sostanziali a seguito della somministrazione di creatina nei pazienti affetti da BPCO in fase riabilitativa polmonare.

EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI DELLA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA

In carenza di studi nell'uomo relativi agli eventuali effetti tossici determinati dall'assunzione cronica di creatina, si rileva che l'assunzione acuta o sub-acuta di creatina sembra essere ben tollerata e nel complesso priva di effetti nocivi^{27 36 45 57-59}. L'aumento del peso corporeo è segnalato come effetto collaterale in ricerche su soggetti utilizzatori di alti dosaggi di creatina (fino a 25 g/die) per periodi di tempo inferiori alle due settimane¹. Questo effetto collaterale è riportato anche in uno studio clinico condotto su soggetti patologici ai quali sono stati

somministrati 1,5 g/die di creatina per un periodo di circa un anno¹². Per ciò che concerne una eventuale tossicità della creatina a livello del fegato, non risultano riportate nella letteratura scientifica delle alterazioni negli indici di funzionalità epatica a seguito dell'assunzione di supplementi dietetici di tale sostanza^{27 60}. A seguito di differenti osservazioni cliniche, vari Autori hanno concluso che supplementazioni orali di creatina per brevi periodi di tempo non hanno effetti nefrotossici^{15 60 61}.

CONCLUSIONI

Dati sperimentali e clinici suggeriscono che una maggiore disponibilità organica di questo composto ad alto contenuto energetico possa giocare un ruolo importante sia nel soggetto sano, aumentando la capacità del muscolo di generare forza e ritardando il raggiungimento del punto di fatica, sia nel soggetto affetto da alterazione del tono trofismo muscolare contribuendo significativamente al miglioramento del quadro clinico. In questi contesti vanno letti:

- 1) la non alterazione dei livelli di ATP a riposo e l'incremento di concentrazione della fosfocreatina che consente di mantenere alte ed in evoluzione dinamica le concentrazioni di ATP durante uno sforzo di elevata intensità e di breve durata; infatti durante l'attività muscolare molto intensa e di breve durata, il decremento della forza sviluppata può legarsi ad un depauperamento delle riserve di fosfocreatina mentre l'affaticamento muscolare può essere correlato ad una riduzione della produzione di ATP prevalentemente nelle fibre muscolari di tipo II (*fast-twitch fibres*), nelle quali le riserve di fosfocreatina vengono rapidamente utilizzate e deplete.
- 2) la correlazione del circuito creatina/creatina chinasi/ fosfocreatina alla funzionalità mitocondriale come un ben organizzato sistema sia di tamponamento di energia sia di trasferimento di energia così da attuare il controllo del pool degli adenilati (ATP/ADP/AMP) e, quindi, consentire un efficiente utilizzo di energia in senso termodinamico. Da ciò ne consegue che la trasduzione aerobica mitocondriale a riposo può rappresentare la fonte energetica per tamponare la fosforilazione della creatina supplementata, con conseguente incremento della disponibilità di fosfocreatina da utilizzare durante l'attività muscolare anaerobica molto presente nei contesti riabilitativi.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. *Creatine in humans with special reference to creatine supplementation*. Sports Med 1994;18:268-80.
- ² Bergström J. *Muscle electrolytes in man: determined by neutron activation analysis on needle biopsy specimens – study on normal subjects, kidney patients and patients with chronic diarrhoea*. Scand J Clin Lab Invest 1962;14:1-110.
- ³ Hultman E, Bergström J, McLennan M, Anderson N. *Breakdown and resynthesis of phosphorylcreatine and adenosine triphosphate in connection with muscular work in man*. Scand J Clin Lab Invest 1967;19:56-66.
- ⁴ Kreis R, Koster M, Kamber M, Hoppeler H, Boesch C. *Peak assignment in localized ¹H M.R. spectra of human muscle based on oral creatine supplementation*. Magn Reson Med 1997;37:159-63.
- ⁵ Fitch CD, Shields RP. *Creatine metabolism in skeletal muscle, I: creatine movement across muscle membranes*. J Biol Chem 1966;241:3611-4.
- ⁶ Fitch CD, Shiedels RP, Payne WF, Dacus JM. *Creatine metabolism in skeletal muscle, III: specificity of creatine entry process*. J Biol Chem 1968;243:2024-7.
- ⁷ Loike JD, Somes M, Silverstein SC. *Creatine uptake, metabolism, and efflux in human monocytes and macrophages*. Am J Physiol 1986;251:C128-135.
- ⁸ Hoberman HD, Sims EAH, Peters JH. *Creatine and creatinine metabolism in the normal male adult studied with the aid of isotopic nitrogen*. J Biol Chem 1948;172:45-58.
- ⁹ Walker JB. *Metabolic control of creatine biosynthesis, I: effect of dietary creatine*. J Biol Chem 1960;235: 2357-61.
- ¹⁰ Delanghe J, De Slypere JP, De Buyzere M, Robbrecht J, Wieme R, Vermeulen A. *Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians*. Clin Chem 1989;35:1802-3.
- ¹¹ Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. *Muscle creatine loading in men*. J Appl Physiol 1996;81:232-7.
- ¹² Sipilä I, Rapola J, Simell O, Vannas A. *Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina*. N Engl J Med 1981;304:867-70.
- ¹³ Earnest CP, Snell PG, Rodriguez R, Almada AL, Mitchell TL. *The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition*. Acta Physiol Scand 1995;153:207-9.
- ¹⁴ Chanutin A. *The fate of creatine when administered to man*. J Biol Chem 1926;67:29-41.
- ¹⁵ Poortmans JR, Auquier H, Renaut V, Durussel A, Saugy M, Brisson GR. *Effect of short-term creatine supplementation on renal response in men*. Eur J Appl Physiol 1997;76:566-7.
- ¹⁶ Bessman SP, Geiger PJ. *Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle*. Science 1981;211:448-52.
- ¹⁷ Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. *Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the “phosphocreatine circuit” for cellular energy homeostasis*. Biochem J 1992;281:21-40.
- ¹⁸ Katz A, Sahlin K, Henriksson J. *Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans*. J Appl Physiol 1986;60:1839-42.
- ¹⁹ Hitchcock HC. *Recovery of short-term power after dynamic exercise*. J Appl Physiol 1989;67:677-81.
- ²⁰ Söderlund K, Greenhaff PL, Hultman E. *Energy metabolism in type I and type II human muscle fibres during short term electrical stimulation at different frequencies*. Acta Physiol Scand 1992;144:15-22.
- ²¹ Balsom PD, Ekblom B, Söderlund K, Sjødin B, Hultman E. *Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise*. Scand J Med Sci Sports 1993;3:143-9.
- ²² Balsom PD, Harridge SDR, Söderlund K, Sjødin B, Ekblom B. *Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance*. Acta Physiol Scand 1993;149:521-3.
- ²³ Casey A, Constantin-Teodosiu O, Howell S, Hultman E, Greenhaff PL. *Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans*. Am J Physiol 1996;271:E31-7.
- ²⁴ Cooke WH, Grandjean PW, Barnes WS. *Effect of oral creatine supplementation on power output and fatigue during bicycle ergometry*. J Appl Physiol 1995;78:670-3.
- ²⁵ Febbraio MA, Flanagan TR, Snow RJ, Zhao S, Carey MF. *Effect of creatine supplementation on intramuscular PCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans*. Acta Physiol Scand 1995;155:387-95.
- ²⁶ Greenhaff PL, Bodin K, Harris RC, Hultman E, Jones DA, McIntyre DB, et al. *The influence of oral creatine supplementation on muscle PCr resynthesis following intense contraction in man*. J Physiol 1993;467:75P.
- ²⁷ Kreider RB, Ferreira M, Wilson M, Grindstaff P, Plisk S, Reinardy J, et al. *Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance*. Med Sci Sports Exerc 1998;30:73-82.
- ²⁸ Vandenberghe K, Goris M, Van Hecke P, Van Leemputte M, Vangerven L, Hespel P. *Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training*. J Appl Physiol 1997;83:2055-63.
- ²⁹ Harris RC, Söderlund K, Hultman E. *Elevation of creatine in resting and exercised muscles of normal subjects by creatine supplementation*. Clin Sci 1992;83:367-74.
- ³⁰ Thompson CH, Kemp GJ, Sanderson AL, Dixon RM, Styles P, Taylor DJ, et al. *Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers*. Br J Sports Med 1996;30:222-5.
- ³¹ Vandenberghe K, Gillis N, Van Leemputte M, Van Hecke P, Vanstapel F, Hespel P. *Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading*. J Appl Physiol 1996;80:452-7.
- ³² Greenhaff PL, Casey A, Short A. H, Harris R, Söderlund K, Hultman E. *Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man*. Clin Sci 1993;84:565-71.
- ³³ Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. *Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise, influence of creatine supplementation*. Acta Physiol Scand 1995;154:303-10.

- ³⁴ Williams MH, Branch JD. *Creatine supplementation and exercise performance: an update*. J Am Coll Nutr 1998;17:216-34.
- ³⁵ Clarkson PM. *Nutrition for improved sports performance. Current issue on ergogenic aids*. Sports Med 1996;21:393-401.
- ³⁶ Mujika I, Chatard JC, Lacoste L, Barale F, Geysant A. *Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers*. Med Sci Sports Exerc 1996;28:1435-41.
- ³⁷ Mujika I, Padilla S. *Creatine supplementation as an ergogenic aid for sports performance in highly trained athletes: a critical review*. Int J Sports Med 1997;18:491-6.
- ³⁸ Burke LM, Pyne DB, Telford RD. *Effect of oral creatine supplementation on single-effort sprint performance in elite swimmers*. Int J Sport Nutr 1996;6:222-33.
- ³⁹ Javierre C, Lizarraga MA, Ventura JL, Garrido E, Segura R. *Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150 m race*. Rev Esp Fisiol 1997;53:343-8.
- ⁴⁰ Terrillion KA, Kolkhorst EW, Dolgener FA, Joslyn SJ. *The effect of creatine supplementation on two 700-m running bouts*. Int J Sport Nutr 1997;7:138-43.
- ⁴¹ Redondo DR, Dowling EA, Graham BL, Almada AL, Williams MH. *The effect of oral creatine monohydrate supplementation on running velocity*. Int J Sport Nutr 1996;6:213-21.
- ⁴² Cooke WH, Barnes WS. *The influence of recovery duration on high-intensity exercise performance after oral creatine supplementation*. Can J Appl Physiol 1997;22:454-67.
- ⁴³ Odland LM, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Elorriaga A, Borgmann A. *Effect of oral creatine supplementation on muscle [PCr] and short-time maximum power output*. Med Sci Sports Exerc 1997;29:216-9.
- ⁴⁴ Grindstaff PD, Kreider R, Bishop R, Wilson M, Wood L, Alexander C, et al. *Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers*. Int J Sport Nutr 1997;7:330-46.
- ⁴⁵ Bosco C, Tihanyi I, Pucspk J, Kovacs I, Gabossy A, Colli R, et al. *Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance*. Int J Sports Med 1991;18:369-72.
- ⁴⁶ Schneider DA, McDonough PJ, Fadel PJ, Berwick JP. *Creatine supplementation and total work performed during 15-s and 1-min bouts of maximal cycling*. Aust J Sci Med Sport 1997;29:65-8.
- ⁴⁷ Prevost MC, Nelson AG, Morris GS. *Creatine supplementation enhances intermittent work performance*. Res Q Exerc Sport 1997;68:233-40.
- ⁴⁸ Volek JS, Kraemer WJ, Bush JA, Boetes M, Incledon T, Clark KL, et al. *Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise*. J Am Diet Assoc 1997;97:765-70.
- ⁴⁹ Benzi G. *Farmacologia sportiva degli androgeni e degli steroidi anabolizzanti nelle prestazioni di potenza*. FILPJ 1993.
- ⁵⁰ Satolli F, Marchesi G. *Creatine phosphate in the rehabilitation of patients with muscle hyponotrophy of the lower extremity*. Curr Ther Res 1989;46:67-73.
- ⁵¹ Agnese L., Tarello M., Grazioli I. *Efficacia della creatina fosfato nel trattamento della ipotonotrofia da non uso della muscolatura scheletrica*. Ortopedia e Traumatologia Oggi 1992;12:107-13.
- ⁵² Pirola V, Pisani L, Teruzzi P. *Evaluation of the recovery of muscular trophicity in aged patients with femoral fractures treated with creatine phosphate and physiotherapy*. CI Ter 1991;139:115-9.
- ⁵³ Hespel P, Op't Eijnde B, Van Leemputte M, Ursø B, Greenhaff PL, Labarque V, et al. *Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans*. J Physiol 2001;536:625-33.
- ⁵⁴ Op't Eijnde B, Ursø B, Richter EA, Greenhaff PL, Hespel P. *Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization*. Diabetes. 2001;50:18-23.
- ⁵⁵ Hass CJ, Collins MA, Juncos JL. *Resistance training with creatine monohydrate improves upper-body strength in patients with Parkinson disease: a randomized trial*. Neurorehabil Neural Repair 2007;21:107-15.
- ⁵⁶ Deacon SJ, Vincent EE, Greenhaff PL, Fox J, Steiner MC, Singh SJ, et al. *Randomized controlled trial of dietary creatine as an adjunct therapy to physical training in chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 2008;178:233-9.
- ⁵⁷ Clark JF. *Creatine: a review of its nutritional applications in sport*. Nutrition 1998;14:322-4.
- ⁵⁸ Oopik V, Paasuke M, Timpmann S, Medijainen L, Ereline J, Smirnova T. *Effect of creatine supplementation during rapid body mass reduction on metabolism and isokinetic muscle performance capacity*. Eur J Appl Physiol 1998;78:83-92.
- ⁵⁹ Maughan RJ. *Creatine supplementation and exercise performance*. Int J Sport Nutr 1995;5:94-101.
- ⁶⁰ Earnest C, Almada A, Mitchell T. *Influence of chronic creatine supplementation on hepatorenal function*. FASEB J 1996;10:4588.
- ⁶¹ Poortmans R, Francaux M. *Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements*. Lancet 1998;352:234.