



CREATINA DESCRIÇÃO GERAL

Histórico

A creatina (do grego *kreas*, que significa carne) foi descoberta no ano 1832 pelo fisiologista francês Michel Chevreul como sendo um componente natural dos músculos contráteis. Cerca de dez anos mais tarde, Lieberg (fisiologista sueco) confirmou que ela era um dos constituintes regulares da carne extraída de mamíferos.

No ano de 1847, em pesquisas feitas com raposas selvagens, o mesmo Lieberg confirmou que o trabalho muscular envolve o acúmulo de creatina. Dois anos mais tarde, o médico alemão Rudolf Heintz e seu colaborador, o fisiologista Petterkoffer, comunica a descoberta da *creatinina*, a qual era uma substância presente na urina de seres humanos. Naquela época, especulou-se a possibilidade da mesma ser originada a partir da creatinina muscular.

No início do século 20 teve início uma enorme febre de pesquisas, tendo-se observado que o conteúdo intramuscular de creatina podia ser elevado consumindo-se suplementos de creatina e que nem toda a creatina ingerida era recuperada na urina. Esta foi a primeira prova de que parte da creatina ingerida é retida pelos tecidos corporais em seres humanos.

No início do século XX, os fisiologistas ingleses e Denis confirmaram que a ingestão de suplementos de creatina na forma oral era capaz de elevar em cerca de 70% o conteúdo de creatina muscular. Um pouco mais tarde, no ano de 1923, o médico alemão Hans Meyer descobriu que o ser humano possui uma média de 140 gramas de creatina compartimentalizada no corpo, sendo que tal valor foi mensurado para seres humanos do sexo masculino, com 70 kg de peso corporal e declaradamente não-vegetarianos. Quatro anos mais tarde, os fisiologistas norte-americanos Fiske e Subaron comunicam a descoberta da *fosfocreatina* (forma fosforilada da creatina).

A partir da descoberta da fosfocreatina em 1927 e da reação enzima *creatina kinase* em 1934, os esforços de pesquisa tiveram seu foco principal sobre os aspectos bioquímicos, fisiológicos e patológicos da reação da creatina kinase por si só e sobre o seu envolvimento no metabolismo de fosfatos de alta energia tanto de células quanto de tecidos com elevada demanda energética.

Contrastando com isso, o metabolismo da creatina inicialmente atraiu bem menos atenção da comunidade científica. No entanto, a partir de 1940 realizou-se uma longa série de novas e fascinantes descobertas dentro do ambiente de pesquisa. A partir de então, os análogos de creatina provaram ser potentes substâncias anticancerígenas que atuam sinergicamente com agentes quimioterapêuticos utilizados na prática médica.

A maioria dos estudos modernos investigou as ações da creatina sobre o metabolismo muscular e na degradação/resíntese de fosfatos de alta energia. Embora a gigantesca maioria dos trabalhos iniciais já havia demonstrado a existência de benefícios

ergogênicos, o uso maciço da creatina veio a ocorrer com o programa estatal de maximização de performance humana estabelecido pelo governo da antiga Alemanha Oriental.

No que diz respeito ao ocidente, sua utilização maciça deu-se após as declarações públicas do ex-campeão mundial de 100 metros rasos, Linford Christie, quando ele comunicou ao mundo que devia grande parte de seu recorde mundial ao consumo de creatina. Além disso, também nessa época iniciou-se a comercialização da forma sintética de creatina a preços bem mais acessíveis comparado à natural.

Desta forma, atletas recreativos e seres humanos em geral aderiram a seu consumo, enquanto que explodiu o número de trabalhos científicos sobre este suplemento. Até o início de comercialização da forma sintética, o único fabricante mundial de creatina era a empresa *SKW-Trostberg*, estabelecida em um condomínio de empresas de química fina no parque tecnológico da cidade de Trostberg situada no interior da Alemanha. A empresa, então, participou de várias fusões e, a partir de 2006, foi anexada à Alz-Chem Trostberg, GmbH.

Introdução

A creatina é uma substância essencial à vida humana, tanto quanto são as proteínas, os carboidratos, determinados tipos de gorduras e as vitaminas. Ela é um derivado de aminoácido não-proteínico encontrado naturalmente em inúmeros tecidos humanos e é sintetizada através de um caminho metabólico admiravelmente simples, consistindo de apenas duas enzimas e pelos três aminoácidos *L-arginina*, *L-glicina* e *S-adenosil-metionina (SAME)*.

Existem poucas maneiras de se mensurar diretamente a síntese de creatina: ao contrário, ela é estimada como sendo a diferença entre a perda e a ingestão corrigida para parâmetros como cozimento do alimento e biodisponibilidade epigenética. A molécula inteira da glicina é incorporada em creatina, porém devido à significativa capacidade de sintetizar esse aminoácido em seres humanos, a fabricação de creatina não provoca uma carga indevida sobre o balanço desse aminoácido. No que se refere aos outros dois aminoácidos, tanto o grupo amidino da arginina quanto o grupo metil do SAME são incorporados em creatina.

O emprego de *análise compartimental* utilizando isótopos radioativos e estáveis comprovou que a síntese de creatina requer entre 14% e 18% de toda a arginina de corpo inteiro. A carga imposta sobre a metionina é determinada pela sua ingestão (por exemplo, carnes vermelhas) e pela taxa de recolocação do grupo *metil* do SAME através do processo de *remetilação*. Novamente, o emprego da análise compartimental permitiu concluir-se que as taxas de transmetilação em seres humanos fazem com que entre 30% e 40% de todos os grupos metil doados pelo SAME sejam empregados pelo corpo para a síntese de creatina.

É inegável que a síntese de creatina pelo corpo impõe uma carga metabólica apreciável sobre o metabolismo da arginina, sendo que isso é exacerbado quando a ingestão de proteína não atende aos requisitos epigenéticos da pessoa ou quando a síntese desse aminoácido é prejudicada, como nos casos de desordens no ciclo da uréia ou no caso de existência de disbioses no intestino.

A síntese de creatina provoca uma carga ainda maior sobre o metabolismo da metionina, sendo que isso é exacerbado não apenas quando a ingestão de proteína não atende aos requisitos epigenéticos, mas também em situações onde há prejuízos de remetilação, como nos casos de ingestão não epigenética das vitaminas necessárias para a remetilação, tais como folatos e metilcobalamina (B12).

Depois de sintetizada, a creatina é metabolizada em *fosfocreatina*, a qual é uma forma de estocagem muito importante e utilizada pelo cérebro, coração, testículos e músculos contráteis.

O corpo humano tem a capacidade de estocar creatina tanto na forma livre quanto na forma fosforilada. Uma pessoa com 70 kg de massa corporal e não sendo ovo-lacto-vegetariana apresenta uma média de 140 gramas de creatina de corpo inteiro. Quase a totalidade disso está compartimentalizada nos músculos contráteis, enquanto que o restante está estocado no coração, testículos e cérebro. Na musculatura contrátil em repouso, cerca de 2/3 do pool de corpo inteiro está estocado na forma de fosfocreatina (CP), enquanto que o 1/3 restante é estocado na forma livre.

Em adultos saudáveis do sexo masculino, a creatina muscular é recolocada a uma taxa aproximada que varia entre duas a três gramas ao dia, se a pessoa não estiver utilizando nenhum outro recurso ergogênico que acelere o recarregamento de creatina.

A degradação de creatina envolve a conversão não-enzimática e não regulada de creatina em *creatinina*, compondo uma média de 1.6% do total. Esse valor é 30% menor em ovo-lacto-vegetarianos, os quais apresentam níveis bem menores de creatina de corpo inteiro comparado com não-vegetarianos.

Esse *turnover* aumenta significativamente em vários eventos que levam o metabolismo a um estado perturbado, tais como atividade física (tanto de potência quanto de resistência) e mudanças no gasto energético total (TEE), já que a termogênese que ocorre nos grandes grupos musculares influencia de maneira radical as necessidades de creatina, a ponto de tornar quase que mandatória a avaliação dos estoques de gordura marrom do atleta.

Esse turnover de corpo inteiro necessita ser obrigatoriamente recolocado, seja através da dieta (evento impossível para ovo-lacto-vegetarianos), quanto através da produção endógena ou através da suplementação. No que diz respeito à dieta, os alimentos de origem animal são geralmente boas fontes de creatina, enquanto que na maioria das frutas e vegetais são encontrados apenas traços da mesma. A dieta "balanceada" fornece

cerca de um grama de creatina por quilograma de alimento. A tabela abaixo mostra uma listagem parcial de alimentos e seu conteúdo de creatina:

Alimento	Quantidade (gramas/ 100 gramas)
Camarão	Traços
Bacalhau	3.0
Arenque	6.5 – 10.0
Salmão	4.5
Atum	4.0
Carnes vermelhas	4.5 [®]
Carne de porco	5.0
Leite integral	0.1
Ameixa vermelha	0.02

Cinética de transporte de creatina: o sistema creatina kinase

O transporte ativo de creatina para dentro da célula muscular é dependente da disponibilidade epigenética corporal de alguns minerais, principalmente sódio e cloro. No

ano de 2.002, investigadores identificaram algumas proteínas que intermediam o transporte de creatina para dentro do RNA mitocondrial e deram o nome de *transportador de creatina para o RNA mitocondrial (CrT mRNA)*. Isso abriu o caminho para que, posteriormente, diversos laboratórios de pesquisas viessem a desenvolver anticorpos que tinham como alvos sequências específicas das isoformas CrT mRNA

A partir de então, confirmou-se que a expressão celular de proteínas transportadoras envolve a ação de mecanismos transcripcionais, translacionais e pós-translacionais. As pesquisas que levaram a essas conclusões também comprovaram que a perda de epigenética no momento do nascimento (intoxicações hereditárias) perturba genes que codificam proteínas no caminho de transdução de sinal IGF-1 resultando em redução de hipertrofia muscular sem redução de hiperplasia devido a defeitos no transporte de creatina.

Isso abriu o caminho para uma longa série de estudos que virão fornecer informações que poderão ser usadas para a concepção de recém nascidos dotados de altos níveis de hipertrofia muscular, principalmente de fibras anaeróbicas de contração rápida tipo II, através da suplementação materna com creatina.

A cinética da fosfocreatina na musculatura contrátil de seres humanos foi inicialmente investigada em 1967 em um estudo de Hultman et al. Esse trabalho pioneiro demonstrou que ela é reduzida também durante exercício submáximo e também mantida em estado estacionário inversamente à intensidade do exercício. Tais descobertas demonstraram que existe uma interação entre os sistemas energéticos aeróbico e anaeróbico e que a degradação da fosfocreatina possui papel chave no controle da fosforilação oxidativa.

Esse controle é principalmente obtido através de mudanças na concentração de ADP, o qual está ligado à fosfocreatina na reação creatina kinase (CK). Tanto creatina quanto fosfocreatina estão também ligadas à fosforilação oxidativa através da ponte aérea de creatina, pela qual as mudanças em ambas modulam a sensibilidade da fosforilação oxidativa ao ADP.

Quando o suprimento de oxigênio para o músculo torna-se restrito após exercício, a fosfocreatina permanece em um nível estável e baixo sem nenhum sinal de resíntese, sendo que esta resíntese requer uma provisão de ATP a partir da fosforilação oxidativa, já que a glicólise é incapaz de prover ATP durante tais condições de contorno.

Existem duas explicações divergentes para a inabilidade exibida pela glicólise em fornecer suporte à resíntese da fosfocreatina. A primeira é que a glicólise não é controlada pelo estado energético, mas sim pelos aumentos em cálcio induzidos pela contração muscular. A segunda explicação é que a contração muscular dispara a glicólise através de aumentos locais transientes em ADP acima daqueles calculados a partir do equilíbrio creatina kinase.

Embora na maioria das condições a alta atividade da creatina kinase irá manter a reação perto do equilíbrio na fase de citosol, a reação estará fora de equilíbrio em locais

intracelulares durante condições de mudanças rápidas no conteúdo de fosfocreatina. Na fase de recuperação de exercício, existe um conflito metabólico entre os requisitos de altos níveis de ADP para a ativação da fosforilação oxidativa e os requisitos para baixos níveis de ADP para direcionar a reação creatina kinase para a resíntese de fosfocreatina.

O papel clássico da creatina kinase é visto como sendo um reservatório de fosfatos de alta energia defendendo os níveis celulares de ATP sob condições anaeróbicas ou altas taxas de transferência energética ou flutuações rápidas nos requisitos energéticos. Embora a alta concentração de fosfato de creatina nas fibras de contração rápida glicolíticas forneça suporte para o papel da mesma em atuar como *buffer* de ATP, a importância primária da reação da creatina kinase está no fato dela contra-atacar a ocorrência de grandes aumentos de ADP, o que poderia ser um fator inibidor para os sistemas mediados pela ATPase celular.

Um papel vital na manutenção da homeostase do ADP explica porque, em diversas condições, existe uma relação inversa entre o fosfato de creatina e contração muscular, ao contrário do que existe entre ATP e contração muscular. Juntamente ao seu papel na energética muscular, a dualidade PCr/Cr exerce papel crucial no balanço ácido-base, tornando-se assim o mais importante *buffer* de prótons existente no músculo. Embora tanto a quebra de fosfato de creatina quanto a glicólise são acionadas no surgimento do exercício, a degradação da PCr domina o ciclo energético durante os 10 primeiros segundos de exercício.

Devido ao envolvimento do hidrogênio na reação da creatina kinase, isso irá resultar em uma fase alcalina, o que irá facilitar a ativação de enzimas chave na glicogenólise (*fosfofrutoquinase* e *glicogênio fosforilase*). Durante a última fase da contração, o sistema PCr/Pi irá atuar como *buffer* de hidrogênio produzido na glicólise e, assim, atenuar o grau de acidose.

Ações metabólicas da creatina

A creatina exerce diversos efeitos ao penetrar no músculo. São esses efeitos que provocam melhorias no rendimento ao exercício e são responsáveis pela otimização da função da função muscular e metabolismo energético sob determinadas condições. Inúmeros mecanismos foram propostos para explicar o maior rendimento em exercício obtido após a ingestão de creatina.

Músculos contráteis utilizam seis fontes de combustível para a geração energética quando a atividade física tem início, obedecendo à hierarquia descrita abaixo:

- adenosina tri-fosfato (ATP)

- fosfato de creatina (CP)
- glicogênio
- glucose
- ácidos graxos
- aminoácidos

Em 1935, sir Hans Krebs comunica a descoberta das complexas reações químicas que convertem todas as formas de combustível no composto primordial ATP. Somente ele fornece energia vital a todas as criaturas vivas, desde algas unicelulares até seres humanos.

Devido ao fato de estarem compartimentalizados nas células musculares, o trio formado por ATP, CP e glicogênio é o que estará mais prontamente disponível para geração energética. Eles são utilizados tão rapidamente que não aguardam sequer o oxigênio ser distribuído no sangue: desta forma, são conhecidos como combustíveis anaeróbicos.

Todavia, tanto ácidos graxos quanto glucose são mais lentos em entrar no ciclo energético e necessitam ser distribuídos na corrente sanguínea. Esta última é capaz de operar na ausência de oxigênio, porém isso é impossível no caso dos ácidos graxos. Isso significa que a queima de gordura para fins de geração energética sempre será aeróbica.

O ATP estocado nos músculos é o único combustível instantaneamente disponível para geração de energia. Quando seus estoques se esgotam, outros combustíveis passam a dominar o ciclo energético, só que todos eles devem ser convertidos em ATP antes que possam ser utilizados com a mesma finalidade. Assim, os níveis de produção energética por segundo irão cair e inevitavelmente também irá cair a intensidade da contração muscular.

Aletas de alto nível são capazes de estocar ATP suficiente para um esforço muscular máximo com duração aproximada de quatro a cinco segundos e isso seria suficiente para uma corrida de 50 metros rasos ou um arremesso de dardo. Entretanto, mesmo nessa categoria de população, a contração muscular máxima não consegue ser mantida por um intervalo de tempo superior a cinco segundos, exceto se o atleta estiver utilizando determinados recursos ergogênicos.

Após esse tempo, o objetivo passa ser a perda do menor tempo possível até o término do esforço ou linha de chegada. Também este intervalo de tempo não requer a presença de oxigênio, nem mesmo de uma única molécula de carboidrato, gordura ou proteína.

Devido ao fato desta ser a única maneira de se conseguir colocar carga máxima nos músculos, a contração muscular gerada pelo ATP estocado é justamente a mais eficaz para se construir força. Tal tipo de contração muscular é conhecido como contração muscular máxima e ela cria o mais extenso tipo de micro-lesões que irão iniciar a ocorrência das maiores respostas adaptativas no músculo (hipertrofia e hiperplasia).

Contudo, esta também é a mais perigosa forma de treinamento, pois em 100% de contração muscular (contração máxima), tanto músculos quanto ligamentos estarão sujeitos aos maiores riscos de lesão. Por exemplo, nos Jogos Olímpicos de 1996 realizados em Atlanta (EUA), vários atletas de elite como Leroy Burrell, Jackie Joyner Kersee e Kerri Strug foram colocados fora de combate devido ao treinamento prolongado de contração muscular máxima.

Sistema creatina

Ao término de cinco segundos, o fosfato de creatina (CP) passa a exercer o controle energético e não há mais capacidade para esforço muscular máximo, caso o atleta não esteja utilizando determinados recursos ergogênicos. Esse evento permite a obtenção de contrações musculares próximas da máxima por outros cinco a seis segundos. Desta forma, o tempo total até aqui é de 11 segundos, o que é suficiente para uma corrida de 100 metros rasos.

A interação ATP/CP também é essencialmente anaeróbica e não utiliza nem mesmo uma fração de glicogênio, glicose, ácidos graxos ou aminoácidos. Todavia, o crescimento muscular também estará próximo do máximo e tanto ligamentos quanto músculos estarão sujeitos a menores riscos de lesões. Além disso, a janela energética de 10 segundos fornecida pela combinação ATP/CP é a melhor combinação entre segurança e eficácia para treinamento físico de hipertrofia e hiperplasia musculares. Percebe-se, então, porque a creatina é tão importante na busca desses objetivos.

Sistema glicogênio-glicose

Se for necessário com que o esforço físico se prolongue por um tempo superior a 11 segundos, tanto o glicogênio quanto a glicose passam a exercer o controle energético, sendo que esse evento permite a ocorrência de contrações musculares submáximas por um tempo que pode atingir até 120 segundos, o que é suficiente para uma corrida de 800 metros rasos. Esse momento é conhecido como *limiar aeróbico*.

Sistema ácidos graxos

Caso a atividade física ultrapasse dois minutos de duração, os ácidos graxos continuam a ir lentamente dominando a geração energética até um ponto em que o corpo lance mão de aminoácidos, que podem contribuir com 10% a 15% do total energético produzido no esforço. Este é um exercício físico em estado estacionário (*steady state*), o qual pode se prolongar por várias horas. Neste ponto, o oxigênio torna-se essencial e esta passa a ser uma atividade essencialmente catabólica (é muito difícil se ver maratonistas densamente musculosos).

Um resumo da série de eventos que ocorrem para a geração energética está mostrado abaixo:

- um sinal vindo do cérebro para que o músculo se contraia
- ocorre quebra de ATP e há uma explosão química de energia
- gera-se ATP reduzido
- gera-se ADP reduzido
- uma molécula de fosfato permanece na forma livre
- CP entra imediatamente no sistema
- regenera ATP ao doar sua molécula de fosfato
- uma molécula de creatina livre penetra na fibra
- o ATP está pronto para agir mais uma vez

A maior parte das moléculas de creatina e fosfato livres junta-se novamente para regenerar o fosfato de creatina. Tal processo requer oxigênio e o atleta é obrigado a interromper o exercício aeróbico. Após essa interrupção, aproximadamente 50% da creatina consumida é regenerada em fosfato de creatina em apenas 1 minuto, enquanto que 90% da mesma é regenerada em cinco minutos. O restante é excretado dos músculos formando creatinina presente na urina e isso não significa patologia renal.

Tais fatos são absolutamente críticos quando o objetivo principal for a construção de força e massa musculares, pois eles mostram ao atleta exatamente o quanto ele deve descansar para que ocorram *ganhos máximos de músculo*, incluindo aqui a perda de gordura corporal branca.

Para que ele possa realizar contrações musculares mais intensas na próxima série, o atleta deve esperar até que seja regenerada a quantidade máxima de creatina e esse evento leva de dois a quatro minutos, dependendo da nutriepigenômica do atleta. A utilização do pool de fosfato de creatina é a única forma de regenerar ADP gasto em ATP e permitir contrações musculares *próximas* do máximo por outros quatro a cinco segundos. Somos obrigados, então, a perceber a importância de se possuir *estoques completos de creatina em todos os músculos do corpo*.

Os animais que vivem em ambientes selvagens exibem níveis significativamente mais elevados de creatina muscular do que animais domesticados. Desta forma, um grupo de cientistas liderados pelos professores Paul Greenhalf da Nottingham University,

Inglaterra, e Roger Harris do Karolinska Institutet de Estocolmo lançaram a teoria de que atletas competitivos universalmente apresentam deficiência de creatina muscular.

Numa longa série de protocolos experimentais, eles provaram que o uso de uma dosagem única de cinco gramas de creatina eleva significativamente os níveis de creatina na corrente sanguínea, enquanto que a mesma dosagem ministrada quatro vezes ao dia eleva significativamente os níveis de creatina nos músculos contráteis.

A partir de então, fisiologistas do exercício desenvolveram uma cronoterapia específica e extremamente eficaz de creatina com isolado de whey para diminuir-se a degradação muscular nos eventos de lutas repetitivas, aonde os atletas haviam adotado a histórica estratégia de ingestão de glucose de milho com leite condensado nos intervalos entre os combates.

As pesquisas que se seguiram verificaram também que a gigantesca maioria dos atletas tanto competitivos quanto recreativos exibe níveis muito abaixo dos ótimos de creatina muscular, justamente por não respeitarem sua nutriepigenômica (genômica nutricional customizada). Tão logo o músculo fique carregado com creatina, o atleta fica instantaneamente mais forte e os ganhos de força chegam a ser maiores que 20% ao ano, caso o atleta não esteja utilizando determinados agentes ergogênicos. Já que atletas competitivos normalmente estão o topo da curva de força, tal ganho chega a ser assombroso. Por exemplo, num exercício de agachamento com uma carga de 300 kg, o atleta passa a ser capaz de elevar essa mesma carga para 360 kg em apenas um ano.

A lista de conseqüências imediatas que ocorrem com a utilização de suplementos de creatina é longa e variada, já que o atleta torna-se capaz de treinar próximo de seu máximo por um tempo maior. Desta forma, os ganhos em massa magra estão além do que qualquer atleta competitivo ou recreativo podem atingir sem estarem utilizando substâncias melhoradoras de performance.

Os atletas logo perceberam que a suplementação com creatina é uma forma eficaz de se carregar os músculos com a mesma, da mesma forma com que sempre fizeram com os carboidratos. O resultado é uma melhoria significativa na produção energética de alta intensidade e uma recuperação do esforço muito mais rápida. Já na metade do ano de 2.008, havia mais de 500 estudos publicados na literatura científica sobre a creatina, com uma enorme variedade de regimes de suplementação e dosagens. Verificou-se que a maior utilização de creatina ocorre entre o primeiro e o quinto dias de suplementação e os níveis voltam ao estado estacionário inicial aproximadamente 35 dias após o término de regime de suplementação.

A resposta à suplementação é bastante diversa e variada, devendo-se a vários fatores:

- diferenças nas taxas de estocagem (defeito de epigenética fetal);
- níveis iniciais de creatina endógena;
- forma de creatina utilizada (derivados);
- nível de aptidão física do atleta;
- distribuição geográfica de fibras musculares;

- suplementos nutricionais utilizados em sinergia à suplementação, e
- agentes ergogênicos utilizados em sinergia à suplementação.

Logo quando surgiu a forma sintética de creatina no mercado, os trabalhos de investigação revelaram que o uso em compartimentos musculares com maiores níveis de treinamento físico é maior do que em músculos menos treinados ou não treinados. Confirmou-se também que quando a suplementação ocorre com doses extremamente altas de carboidratos simples (de alto índice glicêmico) nos primeiros cinco dias de carregamento, o conteúdo muscular de creatina é em média 10% mais elevado.

Hipertrofia muscular induzida pela creatina

A fosfocreatina (CP) opera como um reservatório de alta energia para a geração de ATP dentro das fibras musculares. Já que as fibras apresentam alto turnover de ATP em treinamento físico, torna-se vital com que haja um reservatório de energia livre de renovação rápida de ATP para que não ocorra déficit energético.

Após a contração muscular, a hidrólise da fosfocreatina fornece energia livre para a refosforilação do ADP e a responsável por isso é a enzima creatina kinase. A fosfocreatina é capaz de proteger a fibra muscular contra aumentos repentinos na demanda energética por meio das *proteínas de choque térmico*, sendo que tal proteção é especialmente eficaz para as fibras de contração rápida (anaeróbicas).

As proteínas de choque térmico (HSP) formam uma classe de proteínas funcionais cuja expressão é maior quando a célula é exposta a temperaturas elevadas ou alguns outros tipos de stress, tais como atividade física de alta intensidade. Esse aumento na expressão é regulado através de vias transcricionais. A sobre-regulação dessas proteínas é um evento crucial de um fenômeno metabólico conhecido como *resposta a choque térmico (HSR)* e é induzida principalmente pelo *fator de choque térmico (HSF)*.

As proteínas de choque térmico são encontradas em virtualmente todos os organismos vivos, desde bactérias até seres humanos. Ao prestarem auxílio para a estabilização de proteínas recém fabricadas e parcialmente conformadas, as proteínas de choque térmico permutem com que haja o transporte dessas novas proteínas através da membrana das células (neste caso, células musculares contráteis).

No entanto, as responsabilidades da fosfocreatina envolvem muito mais do que apenas os filamentos contráteis: ela está especialmente envolvida na ponte aérea energética existente nas fibras musculares.

Creatina e performance

A quase totalidade dos estudos de curto prazo (cinco a sete dias de duração) e de longo prazo (140 dias de duração) verificou inequivocamente a ocorrência de ganhos significativos em diversos fatores associados com performance humana:

- força pura e potência;
- performance no sprint repetitivo;
- capacidade de trabalho em séries múltiplas de contração máxima;
- eficiência metabólica
- qualidade do treino com melhores respostas adaptativas;
- esforços de alta intensidade;
- esforço simples;
- resistência/agilidade no "off-season" (futebol);
- performance em esforços longos;
- retardamento em até 100 segundos no surgimento da fadiga;
- massa muscular;
- utilização do glicogênio;
- tiros de 300 metros e 1.000 metros;

Creatina e massa muscular

Uma longa série de estudos elegantes demonstrou aumentos na massa muscular e na massa livre de gordura de até 5.5 kg, além de elevações em até 30% no diâmetro de fibras musculares tanto de contração rápida quanto de contração lenta. Os ganhos em massa livre de gordura são mantidos mesmo decorridos 30 dias após o término da suplementação.

Além disso, provou-se também que há aumento significativo no volume de fluido intracelular na musculatura contrátil, principalmente nos três primeiros dias de suplementação. O aumento de água de corpo inteiro é proporcional ao ganho de peso e,

devido a isso, frequentemente necessita-se de análise antropométrica antes e após a suplementação, para provar-se que o aumento de peso é devido ao aumento da massa muscular e não de gordura corporal branca.

Verificou-se também que há um aumento brutal da síntese de proteína, pois o status de nitrogênio é otimizado, além da relação nitrogênio de uréia para creatinina.

Segurança da creatina

Em todo o mundo, muitas pessoas sempre se prontificaram a manifestar sua opinião sobre a suplementação com creatina. Tais opiniões, embora úteis e legítimas, podem não necessariamente refletir as conclusões obtidas com os estudos publicados na literatura científica. Dentre as várias alegações, algumas se destacavam pelo aspecto ligeiramente terrorista, ressaltando que o consumo de creatina provocava:

- câimbras;
- pedras renais;
- distensões musculares;
- desconforto estomacal;
- intolerância ao calor;
- diarreia;
- efeitos desconhecidos de longo prazo;
- morte de atletas de braço de ferro nos EUA, e
- morte de crianças na França.

Na realidade, o que se verifica muitas vezes é que essas pessoas que estão sempre prontas a manifestar sua opinião:

- têm pouco ou nenhum conhecimento da literatura;
- buscam notoriedade divulgando más notícias;
- procuram um seguro profissional;
- nunca conduziram pesquisas sobre creatina;
- muitos deles, nunca conduziram pesquisas sobre coisa alguma, ou
- possuem uma agenda contrária a todo suplemento nutricional.

Uma quantidade imensa de trabalhos demonstrou que o consumo diário de até 0.3 gramas de creatina por quilograma de peso corporal faz com que os níveis de creatina no sangue se elevem tipicamente por várias horas e a estocagem muscular ocorra principalmente nos primeiros oito dias de suplementação. O eventual excesso consumido

é eliminado na forma de creatina e, em alguns casos, em pequenas quantidades de creatinina.

Esse aumento nos níveis de creatinina no sangue reflete na verdade um aumento na ciclagem intramuscular devido ao maior *turnover* de proteínas musculares, não se tratando de evento com origem patológica. Essas elevações não são indicativas de falha renal ou degradação de tecidos: tanto desidratação quanto exercício físico de alta intensidade são eventos que elevam os níveis sanguíneos e urinários de creatinina.

Praticamente todos os trabalhos que procuraram avaliar os efeitos da suplementação com creatina sobre os níveis de enzimas e elementos tóxicos no fígado e músculos concluíram que ela não exerce nenhum efeito deletério sobre:

- creatina kinase;
- lactato desidrogenase;
- aspartato amino transferase;
- formato;
- N-nitrososarcosina;
- formaldeído e,
- metilamina.

Uma enorme variedade de trabalhos, alguns dos quais chegaram a quase três anos de duração, demonstraram que o monohidrato de creatina é uma substância inerentemente segura. Um dos estudos trabalhou com homens entre 60 e 84 anos de idade na dosagem diária de 0.3 gramas de monohidrato de creatina por quilograma de peso corporal durante 12 semanas, não tendo identificado nenhum efeito colateral para essa população.

As aplicações dos trabalhos têm sido extremamente variadas e amplas em suas conclusões sobre a eficácia do monohidrato de creatina:

- efeitos da suplementação de creatina em homens com apenas um rim;
- limiar de saturação no sangue em atletas competitivos;
- influência da suplementação de creatina em programas de reabilitação para pacientes com doenças cardiovasculares;
- efeitos da suplementação sobre a resposta EMG;
- efeitos sobre homocisteína sanguínea;
- efeitos sobre mutagenicidade e carcinogenicidade;
- efeitos sobre o controle glicêmico em diabéticos tipo II

Diferenças nos suplementos

A forma mais popular e econômica é o monohidrato de creatina, a qual é nada mais do que uma molécula de creatina conjugada a uma molécula de água, sendo que 12% do total da molécula é composto por água. Trata-se em sua composição de um pó branco, fino, inodoro e arenoso.

Grande parte dos trabalhos indicou claramente que o monohidrato de creatina não é degradado durante a digestão normal em humanos e que mais de 99% do total ingerido oralmente é compartimentalizado no músculo. Além disso, é a forma de creatina mais extensamente estudada na avaliação clínica dos efeitos e mais extensamente utilizada por vários tipos de população.

Apesar disso, os fabricantes de suplementos nutricionais para o consumidor final continuamente introduziram no mercado formas alternativas de creatina, além de formulações à base de creatina:

- gluconato de creatina;
- alfa-aminobutirato de creatina;
- citrato de creatina;
- creatina serum;
- cetoisocaproato de creatina;
- piruvato de creatina;
- alfa-cetoglutarato de creatina;
- creatina etil éster;
- carnitina creatina;
- creatina malato;
- creatinol-O-fosfato (análogo);
- decanoato de creatina;
- piroglutamato de creatina;
- creatina micronizada;
- taurinato de creatina;
- creatina etil éster malato;
- creatina etil éster carbonato;
- di-creatina malato;
- tri-creatina malato;
- creakic (ácido cetoisocapróico-ácido tióico creatina-6,8 cálcio);
- kre-alkalin;
- fosfato de creatina;
- piroglutamato de creatina;
- con-cret (creatina conjugada);

- orotato de di-creatina;
- orotato de tri-creatina;
- alfa-amino butirato de creatina;
- creatina HMBeta;
- creatina titulada;
- creatina aerossol;
- creatina líquida, e
- glicocianina (precursor).

Em uma primeira análise, a maioria dos produtos parece exatamente igual, porém existem diferenças excepcionais tanto na qualidade quanto nas ações de cada um desses produtos comerciais.

O nome químico ou sistemático mais largamente aceito para o monohidrato de creatina é *n-amidino sarcosina*, já que em sua fabricação são utilizados como matéria prima a sarcosina de sódio (derivado do ácido acético) e a cianamida (amina orgânica). Quando são utilizadas estas duas matérias primas apresentando notória baixa qualidade e quando o processo de fabricação está baseado em reações químicas incompletas, o que resulta no produto para o consumidor final são impurezas que trabalham apenas como contaminantes do produto.

Um dos pontos principais ligados à qualidade dos suplementos de creatina utilizados por seres humanos é justamente a quantidade de creatina ingerida em relação à quantidade de três contaminantes que certamente estarão presentes no frasco quando não são utilizadas matérias primas produzidas obedecendo a um Plano de Garantia da Qualidade ou quando não são empregadas as Boas Práticas de Fabricação:

Diciandiamida

Este é um derivado da cianamida que, quando encontrada em grandes quantidades no produto final, é o resultado de processos e/ou reações químicas incompletas ou ineficientes empregados na planta de produção. Os usos conhecidos da diciandiamida na indústria química são representados pela produção de laminados epóxi para placas de circuitos eletrônicos e adesivos industriais, produção de papel, fertilizantes de liberação retardada, produtos farmacêuticos, reagentes químicos para o tratamento de água, agentes retardadores de fogo, produtos químicos de fixação de tinturas e indústria do couro.

Quando exposta a ácidos fortes, ela se degrada no gás cianeto. Os sucos gástricos encontrados no trato GI são caracterizados por um nível de acidez correspondente a um pH igual a dois ($\text{pH} = 2$), porém não há nenhuma demonstração disponível na literatura de que são produzidas quantidades mensuráveis de *cianeto de hidrogênio* em produtos de creatina onde os processos e reações químicas são completos, resultando em níveis de diciandiamida menores do que 50 ppm (partes por milhão).

Por outro lado, pequenas quantidades de cianeto ingeridos no alimento (por volta de um miligrama) podem ser convertidas em *tiocianato* por uma reação catalisada pelas enzimas *rodanese* ou *tiosulfato sulfotransferase*, as quais são encontradas em vários tecidos, porém não no sangue.

A desintoxicação metabólica de cianeto é, entretanto, limitada tanto pela atividade enzimática como também pelos baixos níveis da molécula doadora de enxofre (tiosulfato). Portanto, grandes quantidades de cianeto não podem ser gerenciadas por este mecanismo de desintoxicação e, assim, deve ser definida uma concentração tolerável máxima de dicianidamida (menor que 50 ppm).

Dihidrotriazinas

Tais substâncias são encontradas em produtos de creatina para o consumidor final devido à produção não otimizada de creatina e trata-se de compostos isoméricos sem propriedades farmacêuticas e toxicológicas conhecidas da literatura. Alguns destes contaminantes são potencialmente tóxicos, existindo fortes e marcantes diferenças em toxicidade entre alguns destes derivados caso a sua estrutura química possua grupos CN-H. Dados específicos sobre a toxicidade de algumas dihidrotriazinas, particularmente durante o consumo prolongado de creatina por seres humanos fazem com que o limite aceitável para estes contaminantes seja de 50 ppb (partes por bilhão).

Creatinina

Esta substância é um subproduto tanto do metabolismo fisiológico da creatina em seres humanos quanto da produção industrial do produto para o consumidor final. A ingestão deste contaminante pode não ser segura para pessoas que já apresentam uma patologia renal relacionada à taxa de filtração glomerular dos rins, mensurada através do exame de *clearance de creatinina* e *nitrogênio de uréia sanguínea (BUN)*. Além disso, a creatinina não fornece nenhum benefício ergogênico conhecido para pessoas comuns ou atletas competitivos. No que diz respeito a íons como sódio e cálcio, deve-se definir qual seria a máxima quantidade tolerável de íons presente em produtos de creatina, sendo assim aconselhável com que os níveis de creatinina também não ultrapassem o valor de 20 ppm (partes por milhão).

Efeitos clínicos não ligados à performance

Desde o final da década de 80, o trabalho científico tem vislumbrado inúmeras aplicações não relacionadas ao esporte recreativo ou competitivo pela suplementação com creatina, sendo que praticamente todas elas através do uso do monohidrato de creatina:

- efeitos anti-colesterolêmicos e anti-hiperlipídicos;
- efeitos anti-inflamatórios;
- tratamento e profilaxia neuroprotetores;
- proteção sobre o sistema nervoso central em condições de hipoxia;
- profilaxia contra asfixia orgânica;
- síndrome primária de deficiência de creatina cerebral em crianças;
- tratamento de distúrbios musculares primária e secundária;
- tratamento de atrofia de girato;
- falha cardíaca crônica;
- profilaxia contra distrofias musculares;
- efeito inibidor de crescimento tumoral;
- suplementação para vegetarianos e ovo-lacto-vegetarianos;
- deficiência hereditária do transportador de creatina;
- efeitos na função cognitiva em idosos;
- tratamento de miopatias e sarcopenia;
- tratamento de distúrbios ligados à depressão;
- profilaxia contra diabetes tipo II e resistência à insulina;
- profilaxia contra condições isquêmicas do miocárdio em cirurgias;
- profilaxia contra níveis anormais de homocisteína e,
- profilaxia contra esteatose hepática.

Como maximizar os efeitos da suplementação com creatina

Para que a suplementação diária com creatina venha a permitir a obtenção de benefícios ergogênicos e clínicos, é importante com que alguns critérios sejam obedecidos:

Dosagens. A suplementação está relacionada diretamente à quantidade de massa muscular a ser preenchida e com a intensidade da atividade física empregada, já que gordura corporal branca (abdominal e visceral) não utiliza creatina nos processos metabólicos. A maior parte dos trabalhos tem trabalhado com dosagens da ordem de 0.3 gramas de creatina por quilograma de peso corporal, porém o correto seria avaliar-se a massa muscular total para estabelecer-se a dosagem alvo adequada para cada caso.

Tipo de suplemento. O monohidrato de creatina é a única forma de creatina razoavelmente estável e é justamente a forma de creatina mais estudada em protocolos de pesquisa. Quando se abre um frasco ou uma cápsula, é importante verificar se há algum odor ou sabor identificáveis: neste caso, o produto poderá estar degradado ou estar contaminado ou até mesmo ser qualquer coisa menos o monohidrato de creatina.

Utilização de ciclos. Dependendo do objetivo e da quantidade de massa muscular a ser preenchida, o ideal é a adoção de ciclos de carregamento e manutenção.

Manipulação da insulina. A absorção de monohidrato de creatina aumenta significativamente quando se prepara uma bebida contendo mirtilo, romã, pêssego, cromo, vitamina E completa (tocotrienóis e tocoferóis), chá verde e uva.

Hidratação adequada. Um dos aspectos mais importantes dentro da estratégia de suplementação é assegurar-se com que haja quantidade suficiente de líquido na bebida à base de monohidrato de creatina. Um valor adequado seria 300 ml de líquido para cada 5 gramas de monohidrato de creatina.

Referências bibliográficas

VITAFOR[®]

1. Council Directive 65/65/EEC, On the approximation of provisions laid down by law, regulation or administrative action relating to proprietary medicinal products, 1965.
2. A Katz, K Sahlin and J Henriksson, Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans. *J Appl Physiol* 60 (1986), pp. 1839–1842.
3. M Wyss, J Smeitink, R A Wevers and T Wallimann, Mitochondrial creatine kinase: a key enzyme of aerobic energy metabolism. *Biochem Biophys Acta* 1102 (1992), pp. 119–166.
4. J Delanghe, J P De Slypere, M De Buyzere, J Robbrecht, R Wieme and A Vermeulen, Normal reference values for creatine, creatinine, and carnitine are lower in vegetarians. *Clin Chem* 35 (1989), pp. 1802–1803.
5. R C Harris, K Söderlund and E Hultman, Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci* 83 (1992), pp. 367–374.
6. P D Balsom, B Ekblom, K Söderlund, B Sjödin and E Hultman, Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sports* 3 (1993), pp. 143–149.

7. P D Balsom, S DR Harridge, K Söderlund, B Sjödín and B Ekblom, Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. *Acta Physiol Scand* 149 (1993), pp. 521–523.
8. P D Balsom, K Söderlund and B Ekblom, Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med* 18 (1994), pp. 268–280.
9. A Casey, D Constantin-Teodosiu, S Howell, E Hultman and P L Greenhaff, Creatine ingestion favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *Am J Physiol* 271 (1996), pp. 31–37.
10. J F Clark, Creatine: a review of its nutritional applications in sport. *Nutrition* 14 (1998), pp. 322–324. Article |  PDF (35 K)
11. P M Clarkson, Nutrition for improved sports performance. *Sports Med* 21 (1996), pp. 393–401.
12. W H Cooke, P W Grandjean and W S Barnes, Effect of oral creatine supplementation on power output and fatigue during bicycle ergometry. *J Appl Physiol* 78 (1995), pp. 670–673.
13. C P Earnest, P G Snell, R Rodriguez, A L Almada and T L Mitchell, The effect of creatine monohydrate ingestion on anaerobic power indices, muscular strength and body composition. *Acta Physiol Scand* 153 (1995), pp. 207–209.
14. M A Febbraio, T R Flanagan, R J Snow, S Zhao and M F Carey, Effect of creatine supplementation on intramuscular PCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 155 (1995), pp. 387–395.
15. C D Fitch and R P Shields, Creatine metabolism in skeletal muscle, I: creatine movement across muscle membranes. *J Biol Chem* 241 (1966), pp. 3611–3614.
16. C D Fitch, R P Shields, W F Payne and J M Dacus, Creatine metabolism in skeletal muscle, III: specificity of the creatine entry process. *J Biol Chem* 243 (1968), pp. 2024–2027.
17. A L Green, L Simpson, J J Littlewood, I A McDonald and P L Greenhaff, Carbohydrate ingestion augments creatine retention during feedings. *Acta Physiol Scand* 158 (1996), pp. 195–202.
18. A L Green, D A Sewell, E J Simpson, E Hultman, I A McDonald and P L Greenhaff, Creatine ingestion augments muscle creatine uptake and glycogen synthesis during carbohydrate feeding in man. *J Physiol* 491 (1996).

19. A L Green, E Hultman, I A McDonald, D A Sewell and P L Greenhaff, Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol* 271 (1996).
20. P L Greenhaff, K Bodin, R C Harris, E Hultman, D A Jones, D B Mc Intyre, K Söderlund and D L Turner, The influence of oral creatine supplementation on muscle phosphocreatine resynthesis following intense contraction in man. *J Physiol* 467 (1993).
21. P L Greenhaff, A Casey, A H Short, R Harris, K Söderlund and E Hultman, Influence of oral creatine supplementation of muscle torque during repeated bouts of maximal voluntary exercise in man. *Clin Sci* 84 (1993), pp. 565–571.
22. P L Greenhaff, K Bodin, K Söderlund and E Hultman, Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol* 266 (1994), pp. 725–730.
23. E Hultman, J Bergström and N McLennan Anderson, Breakdown and resynthesis of phosphorylcreatine and adenosine triphosphate in connection with muscular work in man. *Scand J Clin Lab Invest* 19 (1967), pp. 56–66.
24. E Hultman, K Söderlund, J A Timmons, G Cederblad and P L Greenhaff, Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol* 81 (1996), pp. 232–237.
25. R B Kreider, Creatine supplementation: analysis of ergogenic value, medical safety, and concerns. *JEP Online* 1 (1998), p. 1.
26. P Lemon, M Boska, D Bredle, M Rogers, T Ziegenfuss and B Newcomer, Effect of oral creatine supplementation on energetics during repeated maximal muscle contraction. *Med Sci Sports Exerc* 27 (1995).
27. R J Maughan, Creatine supplementation and exercise performance. *Int J Sport Nutr* 5 (1995), pp. 94–101.
28. P C Tullson, K W Rundell, R L Sabina and R L Terjung, Creatine analogue beta-guanidinopropionic acid alters skeletal muscle AMP deaminase activity. *Am J Physiol* 270 (1996), pp. 76–85.
29. K Vandenberghe, M Goris, P Van Hecke, M Van Leemputte, L Vangerven and P Hespel, Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *J Appl Physiol* 83 (1997), pp. 2055–2063.
30. M H Williams and J D Branch, Creatine supplementation and exercise performance: an update. *J Am Coll Nutr* 17 (1998), pp. 216–234.
31. I Sipilä, J Rapola, O Simell and A Vannas, Supplementary creatine as a treatment for gyrate atrophy of the choroid and retina. *N Engl J Med* 304 (1981), pp. 867–870.

32. R Kreis, M Koster, M Kamber, H Hoppeler and C Boesch, Peak assignment in localized¹H MR spectra of human muscle based on oral creatine supplementation. *Magn Reson Med* 37 (1997), pp. 159–163.
33. J D Loike, D L Zalutsky, E Kaback, A F Miranda and S C Silverstein, Extracellular creatine regulates creatine transport in rat and human muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 85 (1988), pp. 807–811.
34. T Wallimann, M Wyss, D Brdiczka, K Nicolay and H M Eppenberger, 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* 281 (1992), pp. 21–40.
35. S P Bessman and P J Geiger, Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 211 (1981), pp. 448–452.
36. R Birch, D Noble and P L Greenhaff, The influence of dietary creatine supplementation on performance during repeated bouts of maximal isokinetic cycling in man. *Eur J Appl Physiol* 69 (1994), pp. 268–276.
37. B Dawson, M Cutler, A Moody, S Lawrence, C Goodman and N Randall, Effects of oral creatine loading on single and repeated maximal short sprints. *Aust J Sci Med Sport* 27 (1995), pp. 56–61.
38. P D Grindstaff, R Kreider, R Bishop, M Wilson, L Wood, C Alexander and A Almada, Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers. *Int J Sport Nutr* 7 (1997), pp. 330–346.
39. C Bosco, J Tihanyi, J Pucspk, I Kovacs, A Gabossy, R Colli, G Pulvirenti, C Tranquilli, C Foti, M Viru and A Viru, Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Int J Sports Med* 18 (1997), pp. 369–372.
40. D A Schneider, P J McDonough, P J Fadel and J P Berwick, Creatine supplementation and total work performed during 15-s and 1-min bouts of maximal cycling. *Aust J Sci Med Sport* 29 (1997), pp. 65–68.
41. M C Prevost, A G Nelson and G S Morris, Creatine supplementation enhances intermittent work performance. *Res Q Exerc Sport* 68 (1997), pp. 233–240.
42. J S Volek, W J Kraemer, J A Bush, M Boetes, T Incledon, K L Clark and J M Lynch, Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *J Am Diet Assoc* 97 (1997), pp. 765–770.

43. R B Kreider, M Ferreira, M Wilson, P Grindstaff, S Plisk, J Reinardy, E Cantler and A L Almada, Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998), pp. 73–82.
44. L R McNaughton, B Dalton and J Tarr, The effects of creatine supplementation on high-intensity exercise performance in elite performers. *Eur J Appl Physiol* 78 (1998), pp. 236–240.
45. J C Smith, D P Stephens, E L Hall, A W Jackson and C P Earnest, Effect of oral creatine ingestion on parameters of the work rate-limit relationship and time to exhaustion in high-intensity cycling. *Eur J Appl Physiol* 77 (1998), pp. 360–365.
46. M Engelhardt, G Neumann, A Berbalk and I Reuter, Creatine supplementation in endurance sports. *Med Sci Sports Exerc* 30 (1998), pp. 1123–1129.
47. C N Maganaris and R J Maughan, Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained men. *Acta Physiol Scand* 463 (1998), pp. 279–287.
48. L M Burke, D B Pyne and R D Telford, Effect of oral creatine supplementation on single-effort sprint performance in elite swimmers. *Int J Sport Nutr* 6 (1996), pp. 222–233.
49. C Barnett, M Hinds and D G Jenkins, Effects of oral creatine supplementation on multiple sprint cycle performance. *Aust J Sci Med Sport* 28 (1996), pp. 35–39.
50. C H Thompson, G J Kemp, A L Sanderson, R M Dixon, P Styles, D J Taylor and G K Radda, Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers. *Br J Sports Med* 30 (1996), pp. 222–225.
51. I Mujika, I Chatard J-C, L Lacoste, F Barale and A Geysant, Creatine supplementation does not improve sprint performance in competitive swimmers. *Med Sci Sports Exerc* 28 (1996), pp. 1435–1441.
52. D R Redondo, E A Dowling, B L Graham, A L Almada and M H Williams, The effect of oral creatine monohydrate supplementation on running velocity. *Int J Sport Nutr* 6 (1996), pp. 213–221.
53. H B Rossiter, E R Cannell and P M Jakeman, The effect of oral creatine supplementation on the 1000-m performance of competitive rowers. *J Sports Sci* 14 (1996), pp. 175–179.
54. C Javierre, M A Lizarraga, J L Ventura, E Garrido and R Segura, Creatine supplementation does not improve physical performance in a 150-m race. *Rev Esp Fisiol* 53 (1997), pp. 343–348.

55. K A Terrillion, F W Kolkhorst, F A Dolgener and S J Joslyn, The effect of creatine supplementation on two 700-m running bouts. *Int J Sport Nutr* 7 (1997), pp. 138–143.
56. W H Cooke and W S Barnes, The influence of recovery duration on high-intensity exercise performance after oral creatine supplementation. *Can J Appl Physiol* 22 (1997), pp. 454–467.
57. L M Odland, J D MacDougall, M A Tarnopolsky, A Elorriaga and A Borgmann, Effect of oral creatine supplementation on muscle [PCr] and short-term maximum power output. *Med Sci Sports Exerc* 29 (1997), pp. 216–219.
58. R J Snow, M J McKenna, S E Selig, J Kemp, C G Stathis and S Zhao, Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. *J Appl Physiol* 84 (1998), pp. 1667–1673.
59. J Vanakoski, V Kosunen, E Meririnne and T Seppala, Creatine and caffeine in anaerobic and aerobic exercise: effects of physical performance and pharmacokinetic consideration. *Int J Clin Pharmacol Ther* 36 (1998), pp. 258–262.
60. M Godly and J Yates, Effects of creatine supplementation on endurance cycling combined with short, high-intensity bouts. *Med Sci Sport Exerc* 29 (1997).
61. T N Ziegenfuss, L M Lowery and P WR Lemon, Acute fluid volume changes in men during three days of creatine supplementation. *JEP Online* 1 (1998), p. 3.
62. J S Ingwall, Creatine and the control of muscle-specific protein synthesis in cardiac and skeletal muscle. *Circ Res* (1976), pp. 115–123.
63. B J Hoogwerf, D C Laine and E Greene, Urine C-peptide and creatinine (Jaffe Method) excretion in healthy young adults on varied diets: sustained effects of varied carbohydrate, protein, and meat content. *Am J Clin Nutr* 43 (1986), pp. 350–360.
64. P M Blix, C Boddie-Willis, R L Landau, H Rochman and A H Rubenstein, Urinary C-peptide: an indicator of beta cell function under different metabolic conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 54 (1982), pp. 574–580.
65. B J Hoogwerf and F C Goetz, Urinary C-peptide: a simple measure of integrated insulin production with emphasis on the effect of body size, diet, and corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 56 (1983), pp. 60–67.
66. M T Meistas, Z Zadik, S Margolis and A A Kowarski, Correlation of urinary excretion of C-peptide with integrated concentration and secretion rate of insulin. *Diabetes* 30 (1981), pp. 639–643.

67. F B Thomas, E L Mazzaferri, S E Crockett, H S Mekhjian, H D Gruemer and S Cataland, Stimulation of secretion of gastric inhibitory polypeptide and insulin by intraduodenal amino acids. *Gastroenterology* 70 (1976), pp. 523–527.
68. B J Hoogwerf, J J Barbosa, P Bantle, D Laine and F C Goetz, Urinary C-peptide as a measure of beta cell function after a mixed meal in healthy subjects: comparison of four-hour urine C-peptide with serum insulin and plasma C-peptide. *Diabetes Care* 6 (1983), pp. 488–492.
69. M F Slag, M Ahmed, M C Gannon and F Q Nuttall, Meal stimulation of cortisol secretion: a protein induced effect. *Metabolism* 30 (1981), pp. 1104–1108.
70. J B Walker, Metabolic control of creatine biosynthesis, I: effect of dietary creatine. *J Biol Chem* 235 (1960), pp. 2357–2361.
71. N R Pritchard and P A Kaira, Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 351 (1998), pp. 1252–1253.
72. P L Greenhaff, Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 352 (1998), p. 233.
73. J R Poortmans, H Auquier, V Renaut, A Durussel, M Saugy and G R Brisson, Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men. *Eur J Appl Physiol* 76 (1997), pp. 566–567.
74. C Earnest, A Almada and T Mitchell, Influence of chronic creatine supplementation on hepatorenal function. *FASEB J* 10 (1996), p. 4588.
75. N R Pritchard and P A Kaira, Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 352 (1998), pp. 233–234.
76. J R Poortmans and M Francaux, Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 352 (1998), p. 234.
77. H D Hoberman, E AH Sims and J H Peters, Creatine and creatinine metabolism in the normal male adult studied with the aid of isotopic nitrogen. *J Biol Chem* 172 (1948), pp. 45–58.
78. P D Balsom, K Söderlund, B Sjödin and B Ekblom, Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: influence of creatine supplementation. *Acta Physiol Scand* 154 (1995), pp. 303–310.
79. G Benzi, New European pharmaceutical system and drug value. *Eur Union Rev* 3 (1998), pp. 51–66.