

# **SUPLEMENTACIÓN ORAL DE CREATINA Y RENDIMIENTO DEPORTIVO**

*José Luis Mesa  
Ángel Gutiérrez  
Manuel Joaquín Castillo*

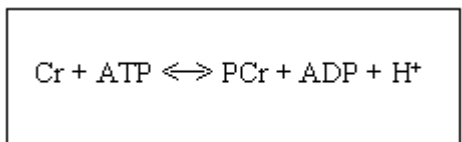
En las células con vida existen, con el fin de mantenerla, sistemas que producen energía (rutas catabólicas) y sistemas que consumen dicha energía (rutas anabólicas), siendo el vínculo esencial entre las vías de producción y de utilización de energía el nucleósido adenosina 5'-trifosfato (ATP), aunque existen diversos trifosfatos, como el nucleótido de guanina trifosfato (GTP, actúa como fuente de energía en el proceso de la gluconeogénesis y en la síntesis de proteínas), el nucleótido de uracilo trifosfato (UTP, se utiliza en la síntesis de glucógeno) y el citosín trifosfato (CTP, se utiliza en la síntesis de lípidos) relacionados con la transferencia de energía en procesos biosintéticos. Es por ello por lo que el ATP es considerado como la moneda de intercambio de energía en las células vivas, estando conformado por un nucleótido de adenina unido al carbono 2 de la D-ribosa por un enlace glucosídico.

En la posición 5 de la D-ribosa están esterificados tres grupos fosforilo en forma de lo que se denominan enlaces fosfoanhídrido; los dos grupos fosfato terminales ( $\beta$ ,  $\gamma$ ), que están implicados en la unión anhídrido del ácido fosfórico, se denominan enlaces ricos en energía o de alta energía, ya que la ruptura por hidrólisis o transferencia del enlace produce un cambio de energía ( $\Delta G^\circ$  a pH 7.0) de -31.8 kJ/mol de ATP, siendo la reacción exergónica y liberando energía (31.8 kJ por cada mol de ATP hidrolizado) que en los miocitos o células musculares se utilizará en los procesos desencadenantes de la contracción muscular. Tal hidrólisis de un mol de ATP produce, en presencia de un mol de agua y un átomo grammo de  $Mg^{++}$ , un mol de adenosina 5'-difosfato (ADP), un átomo grammo de fosfato inorgánico (Pi), otro de hidrogenión ( $H^+$ ) y los ya mencionados 31.8 kJ, por lo que el pool de ATP presente en las células musculares descendería progresivamente hasta su agotamiento durante el ejercicio si no fuera por los siguientes *buffers* del descenso de ATP intramuscular:

1. Durante ejercicios leves y moderados, la reacción catalizada por la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa [en la que el gliceraldehído 3-fosfato en presencia de nicotinamida adenina dinucleótido oxidado ( $NAD^+$ ) y Pi es oxidado a 1,3-bisfosfo-D-glicerato, produciendo además nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH) y  $H^+$ ] necesita del coenzima  $NAD^+$  para su funcionamiento, obteniéndose éste de la reoxidación del NADH generado en la misma reacción mediante el sistema de lanzadera del glicerol fosfato. Es una vía aerobia que se lleva a cabo mediante la oxidación de carbohidratos, lípidos y proteínas, con los productos finales de  $CO_2$  y agua.

2. En el ejercicio que, debido a su elevada intensidad, desborde la capacidad de reoxidación del NADH generado por la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa mediante la lanzadera del glicerol fosfato y la concentración citosólica de  $\text{NAD}^+$  comience a disminuir, se hace necesario otro mecanismo para mantener constantes los niveles citosólicos de  $\text{NAD}^+$  (necesario para que pueda continuar la glucólisis). Tal rol lo asume la enzima lactato deshidrogenasa, que cataliza la reacción irreversible  $\text{piruvato} + \text{NADH} + \text{H}^+ \leftrightarrow \text{L-lactato} + \text{NAD}^+$ , obteniéndose gracias a esta reacción el  $\text{NAD}^+$  necesario para que continúe la glucólisis, en este caso, anaerobia y produciéndose 2 ATP o, si se degrada glucógeno (glucogenólisis), 3 ATP por cada molécula de glucosa 6-fosfato que entra en la glucólisis.
3. En el ejercicio de muy alta intensidad y de muy corta duración (5-10"), la mayor parte de la producción de ATP requerida para la contracción muscular proviene del metabolismo anaerobio aláctico, esto es, mediante la contribución de dos enzimas, la creatina fosfoquinasa (CPK) y la adenilato quinasa (AK). La CPK cataliza la transferencia del grupo fosfato desde la fosfocreatina (PCr) hasta el ADP de modo energéticamente favorable para formar ATP y creatina (Cr), por lo que es una primera barrera para mantener constante la [ATP] intramiocitaria. El segundo tampón lo conforma la AK, que cataliza la reacción  $2 \text{ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + \text{AMP}$ .

En las aves y mamíferos existen cuatro isoenzimas de la CPK: 1) la citosólica de tipo muscular (M-CPK), 2) la citosólica de tipo cerebral (B-CPK), 3) la sarcomérica mitocondrial (SMi-CPK) y 4) la ubiquitín-mitocondrial (UMi-CPK), estas dos últimas situadas en el espacio intermembrana de la mitocondria. Todos los isoenzimas de la CPK catalizan la transferencia reversible del grupo  $\gamma$  Gfosfato del ATP al grupo guanidino de la Cr, produciendo ADP y un hidrogenión:  $\text{Cr} + \text{ATP} \leftrightarrow \text{PCr} + \text{ADP} + \text{H}^+$  (ver figura 1).



**Figura 1.** Reacción catalizada por la CPK

Debido a que durante el ejercicio la [ADP] intramuscular aumenta, el pH disminuye, a que la [PCr] es elevada [del orden de 15-25 mM (Kushmerick et al., 1992)] y a que  $\Delta G^\circ$  a pH 7.0 para la hidrólisis de la PCr es de -45.0 kJ/mol, el equilibrio de la reacción tiende a desplazarse hacia la izquierda, produciendo ATP y Cr. Los mayores niveles de Cr y PCr se encuentran en el músculo esquelético (Kushmerick et al., 1992), corazón (Christensen et al., 1994), espermatozoides (Wallimann et al., 1986a) y células fotorreceptoras de la retina (Wallimann et al., 1986b). Niveles intermedios son encontrados en el cerebro, tejido adiposo marrón (Berlet et al., 1976), intestino, vesículas seminales (Lee et al., 1988), células endoteliales (Loike et al., 1992) y macrófagos (Loike et al., 1986), mientras que los niveles más bajos se encuentran en los pulmones, hígado, riñones, bazo, tejido adiposo blanco y células sanguíneas (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

La concentración normal de total Cr (Cr + PCr) es de unos 125 mmol/kg músculo seco (Balsom et al., 1994), estando el 65% fosforilada en forma de fosfocreatina en reposo (Connet, 1987; Casey et al., 1996a). A partir de 1920, la suplementación oral de Cr fue reconocida como un método eficaz para elevar la [total Cr] intramuscular (Hoberman et al., 1948; Crim et al., 1976) lo que da pie a las siguientes teorías que podrían explicar el posible efecto ergogénico de la suplementación oral de creatina: 1) una mayor [PCr] proporciona más ATP para la contracción muscular en ejercicios de corta duración y elevada intensidad, 2) una mayor [PCr], junto con ADP y H<sup>+</sup> produciría ATP y Cr durante el esfuerzo, lo que amortiguaría parte de la bajada del pH y 3) el incremento del transporte de energía dentro de la célula producido por la Cr podría mejorar la performance en esfuerzos aerobios e intermitentes de alta intensidad.

#### Mayor [PCr] intramuscular optimiza el ejercicio intenso de corta duración

La [PCr] intramuscular en reposo varía con la edad, siendo de 39.5 mmol/kg músculo húmedo en jóvenes (30±5 años) y 35.0 mmol/kg músculo húmedo en sujetos de mediana edad (58±4 años) en el músculo cuádriceps (Smith et al., 1998a). Es lógico pensar que el aporte exógeno de creatina junto con una adecuada concentración de ATP, producirá, mediante la catálisis de la CPK, ADP, PCr y H<sup>+</sup>, con lo que se aumenta la [PCr] intramuscular y se ve más eficazmente tamponado el descenso de la [ATP] intramuscular durante el ejercicio intenso de corta duración, con lo que éste se vería optimizado. Esta teoría está actualmente aceptada y ha sido asociada con el éxito de los velocistas y vallistas ingleses a comienzos de los 90 (Williams & Branch, 1998).

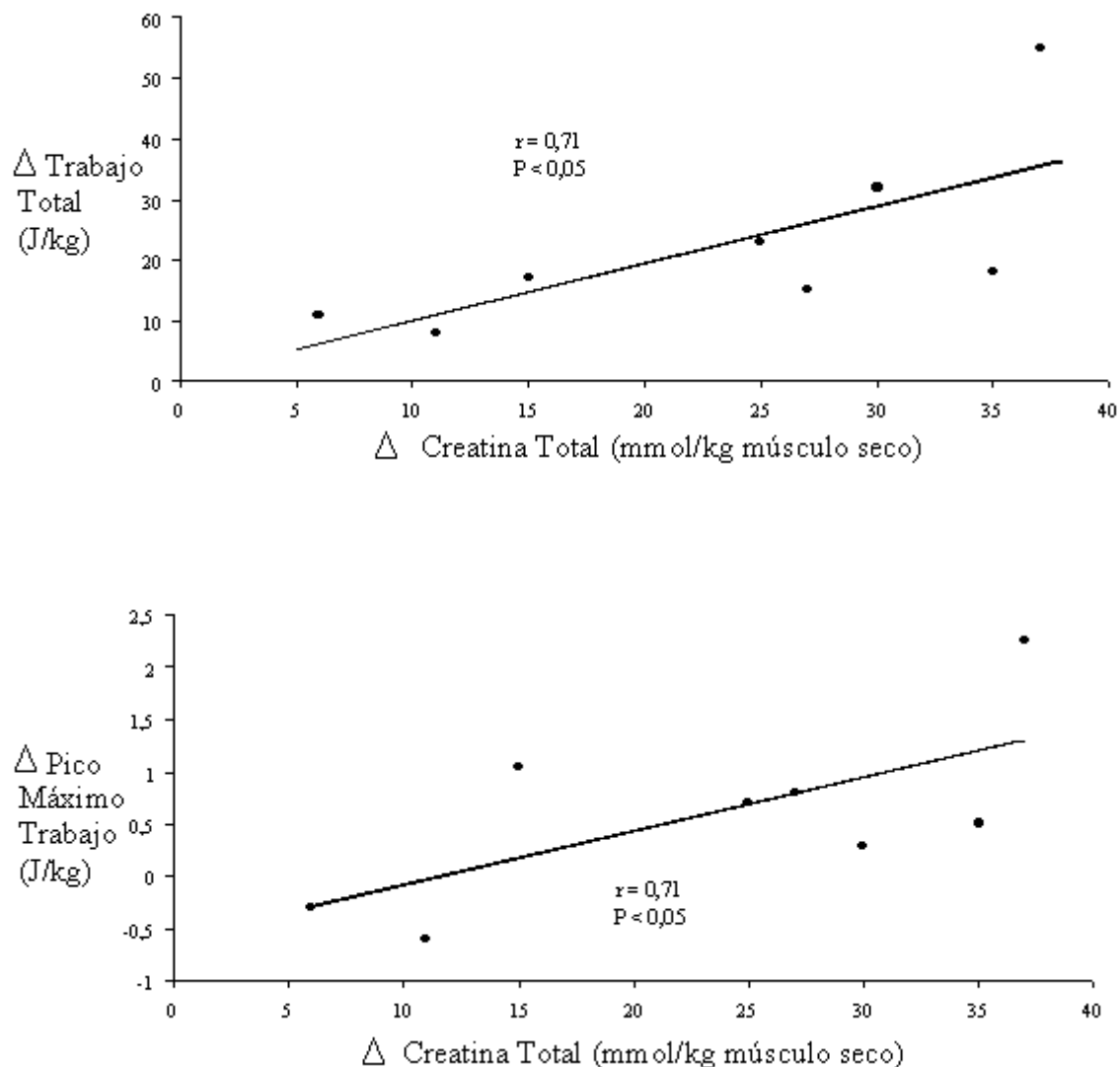
La ingesta de monohidrato de creatina a razón de 25-30 g/día durante 5-6 días, aumenta las concentraciones intramusculares de PCr y Cr (Cr total) un 16%, pasando de 150 mmol/kg músculo seco hasta 175 mmol/kg músculo seco, siendo un 30% de tal incremento en forma de fosfocreatina (Harris et al., 1992) y manteniendo constante la [ATP] intramuscular en reposo (Snow et al., 1998; Vandenberghe et al., 1999; Rico, 2000), debido probablemente a que la Cr mitocondrial junto con el ATP produce, mediante la CPK mitocondrial, ADP, PCr y H<sup>+</sup> en el espacio intermembrana, pasando el ADP producido a la matriz mitocondrial donde es fosforilado a ATP (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).

Actualmente se acepta que la suplementación oral de creatina expande los depósitos intramusculares de Cr total por un 20% en humanos (Balsom et al., 1995; Febbraio et al., 1995; Casey et al., 1996b; Green et al., 1996a; Hultman et al., 1996; Volek et al., 1999). Tal incremento de la Cr total intramuscular es mayor en sujetos de mediana edad (58±4 años) que en jóvenes (30±5 años) (Smith et al., 1998a), debido a que los mayores incrementos de la Cr total intramuscular se observan en sujetos con bajas concentraciones iniciales de ésta (Harris et al., 1992; Greenhaff et al., 1994), y origina un aumento de la excreción urinaria de creatinina (Crn) (Hultman et al., 1996). El hecho de que los sujetos con bajas concentraciones de Cr son los más beneficiados se ve desacreditado por el hecho de que los sujetos que consumen carne en su dieta (23±7 µM de Cr plasmática) obtienen un 5% de mejora en el pico máximo de potencia en un test anaeróbico de Wingate modificado (3x20") tras una semana de suplementación oral de Cr frente a sujetos vegetarianos (11±2 µM de Cr plasmática) tras el mismo tratamiento (Shomrat et al., 2000).

La suplementación oral de creatina aumenta la concentración de Cr total aunque no se realice ejercicio, aunque si la ingesta se ve acompañada de éste, el incremento es sustancialmente mayor (Harris et al., 1992), lo que se ve a su vez optimizado junto con la ingesta de glucosa (Green et al., 1996b) o glucosa, taurina y electrolitos, lo que mejora una repetición máxima en press de banca, el salto vertical y el tiempo en 100 yardas de forma significativa con respecto al consumo de Cr exclusivamente (Stout et al., 1999), debido a que se eleva la insulina plasmática a más de 100mUI/l dentro de los 20' tras la ingesta de Cr y carbohidratos, lo que incrementa la actividad de la bomba ATPasa  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  y, por tanto, la resíntesis de Cr en las fibras musculares humanas (Steenge et al., 1998). La ingesta de Cr durante una semana incrementa la velocidad en 1.4% ( $P<0.05$  vs grupo placebo), debido a que se incrementa la frecuencia de zancada en 1.5% ( $P<0.01$  vs grupo placebo), de lo que se deduce que la ingesta oral de Cr acorta el tiempo de relajación muscular en ejercicios dinámicos (Van Leemputte, 1999; Vandenberghe, 1999; Schedel et al., 2000), debido probablemente a la facilitación de la actividad de la  $\text{Ca}^{++}$  ATPasa del retículo sarcoplásmico en miocitos suplementados con Cr (Pulido et al., 1998; Duke & Steele, 1999). En cuanto a los efectos positivos de la suplementación oral de Cr sobre la performance en ejercicios de alta intensidad no se han descrito diferencias entre sexos (Tarnopolsky & MacLennan, 2000).

La capacidad máxima para realizar trabajo mecánico (tanto total como pico máximo) depende directamente del incremento de la concentración de creatina total ( $r=0.71$ ,  $P<0.05$ ) (Casey et al., 1996b) (ver figura 2).

A pesar de que existen estudios que no muestran ningún efecto ergogénico de la suplementación oral de Cr sobre el ejercicio de alta intensidad, como el de Gilliam et al. (2000), en el que el aporte en 11 sujetos varones activos de [4 x (5g Cr + 1g glucosa)]/día no muestra diferencias estadísticamente significativas con respecto a un grupo placebo en el pico de momento de fuerza isocinético en 5x30 contracciones máximas voluntarias del cuádriceps en el dinamómetro Cybex II a 180°/s, el de Deutekom et al (2000), en el que, a pesar del aumento de masa corporal en 23 remeros tras la ingesta de 20g/día de Cr durante 6 días, no se mejoró la potencia pico ni el tiempo en el que se consigue ésta en 2x30" all out en cicloergómetro, o el de Jakobi et al. (2000), en el que el aporte de [4 x (5g Cr + 5g maltodextrina)]/día durante 5 días en 14 sujetos varones de 19 a 28 años no muestra diferencias estadísticamente significativas en la fuerza isométrica del codo en flexión ni en la activación muscular con respecto al grupo control, conclusiones debidas a errores metodológicos como un excesivo error  $\beta$  en el tratamiento estadístico o la ausencia de la combinación del ejercicio físico de los grupos musculares que se emplean en el pretest y postest y la ingesta de Cr, es un acaecimiento ampliamente aceptado el efecto ergogénico que la suplementación oral de Cr produce sobre la performance del ejercicio de alta intensidad (Benzi, 2000; Francaux et al., 2000; Tarnopolsky & MacLennan, 2000; Casey & Greenhaff, 2000; Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000).



**Figura 2.** Dependencia entre el incremento de Cr total y la capacidad de realizar trabajo. Adaptado de Casey et al., 1996b.

### **Ingesta de creatina y tamponamiento del descenso del PH intracelular**

Debido a que la M-CPK utiliza un catión hidrogenión ( $H^+$ ), ADP y PCr para producir ATP y Cr en el interior de la fibra muscular, es lógico pensar que la suplementación oral de Cr pueda tener un efecto amortiguador sobre el descenso del pH intramiocitario en esfuerzos intensos, debido a: 1) una mayor [PCr] intramiocitaria atenúa la caída de la [ATP] intramiocitaria, con la que la glucogenólisis se retrasa, tamponándose la caída del pH y 2) teniendo en cuenta que la glucogenólisis se inicia prácticamente al comienzo del ejercicio intenso, mayor [PCr] intramiocitaria disminuiría la  $[H^+]$  para producir ATP.

Tal hipótesis se ve ratificada por un reciente estudio de Rico Sanz (2000), en el que la ingesta de Cr a razón de 5g/día durante 11 días en 8 sujetos varones entrenados produce un mayor pH intramiocitario tras repetidas contracciones isométricas en

flexión plantar al  $32 \pm 1\%$  de la máxima contracción voluntaria con respecto al pretest. Roussel et al. (2000) también corroboran lo expuesto, ya que hallan una dependencia lineal altamente significativa entre la resíntesis de PCr, el consumo de PCr y el pH al final del ejercicio ( $r=0.61$ ,  $P=0.0007$ ). La suplementación oral de Cr a razón de 20g/día durante 5 días incrementa la performance en un test de saltos continuos durante los primeros 15" en un 7% y en un 12% durante los segundos 15" (Bosco et al., 1997). Similarmente, el tiempo hasta la extenuación de la pierna al 80, 60, 40 y 20% de la máxima contracción voluntaria fue incrementado significativamente en sujetos entrenados en resistencia tras la ingesta de 10g/día durante 5 días de Cr (Maganaris & Maughan, 1998).

En kayakistas de elite, la suplementación de Cr (20g/día durante 5 días) aumenta significativamente el trabajo ejecutado en 3 tests máximos en kayak-ergómetro de 90, 150 y 300" de duración por 7-16% (McNaughton et al., 1998). Todo lo anterior, junto con el hecho de que el lactato muscular inducido por el ejercicio desciende tras la ingesta de Cr (Balsom et al., 1995; Juhn & Tarnopolsky, 1998), reafirman la hipótesis de que la ingesta de Cr retrasa la glucogenólisis y amortigua el descenso del pH ante una misma carga de ejercicio físico, predominantemente anaerobio.

### **Creatina y mejora del transporte de energía intracelular**

El corazón, las fibras musculares lentas o los espermatozoos, necesitan de una más continua y duradera entrega de fosfatos de alta energía a los sitios de utilización de ATP. De acuerdo con la hipótesis de la lanzadera para el sistema CPK, distintas isoenzimas CPK están asociadas con sitios de producción de ATP (Mi-CPK en el espacio intermembrana mitocondrial) y consumo de ATP (M-CPK) y cumplir así el transporte de fosfatos de alta energía.

El grupo  $\gamma$  fosfato del ATP sintetizado en la matriz mitocondrial es transferido por la Mi-CPK en el espacio intermembrana a la Cr, produciendo PCr y ADP. El ADP liberado por la Mi-CPK puede ser directamente transportado de vuelta a la matriz mitocondrial, donde es refosforilado a ATP. La PCr deja la mitocondria y difunde a través del citosol a los sitios donde se consume ATP (sarcolema, retículo sarcoplásmico y línea M miofibrilar) fundamentalmente las isoenzimas CPK citosólicas transfieren el fosfato de la PCr al ADP, generando ATP y garantizando así un alto potencial de fosforilación en las respectivas ATPasas. La Cr liberada de estas reacciones vuelve a la mitocondria, cerrándose el ciclo. Según esta hipótesis, el transporte de fosfatos de alta energía desde los sitios de producción de ATP a los de consumo de ATP está mantenido principalmente por PCr y Cr.

De conformidad con lo anterior, la proporción de Mi-CPK parece correlacionar con la capacidad oxidativa del músculo estriado, siendo mayor en el corazón (35%) que en las fibras musculares rápidas (0.5-2%) (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). En el músculo esquelético, una adaptación del sistema CPK en favor de una mayor proporción de Mi-CPK puede ser inducida por un entrenamiento de resistencia (Apple & Rogers, 1986) o por estimulación eléctrica crónica de baja frecuencia (Schmitt & Pette, 1985). Teniendo en cuenta que la Mi-CPK no se encuentra saturada por sustrato en condiciones normales (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000), es lógico pensar que un

mayor aporte exógeno de Cr aumente la capacidad oxidativa muscular, debido a una agilización del transporte de fosfatos de alta energía intramio citario.

Tal razonamiento bioquímico se ve confirmado por un reciente estudio de Rico Sanz y Méndez Marco (2000), en el que la suplementación oral de monohidrato de Cr (20g/día durante 5 días) en 7 sujetos varones bien entrenados produce un incremento muy significativo del consumo de oxígeno ( $VO_2$ ) al 90% de la máxima producción de trabajo ( $5.08 \pm 0.39$  l/min vs  $5.67 \pm 0.34$  l/min) y un aumento significativo del tiempo límite al 90% de la producción máxima de trabajo ( $29.9' \pm 3.8'$  vs  $36.5' \pm 5.7'$ ).

Ello denota un aumento de la eficiencia energética, lo que se ve refrendado por Nelson et al. (2000), según los cuales el aporte de 20g/día de monohidrato de Cr durante 7 días en 13 varones y 6 mujeres entrenados (21-27 años) reduce el  $VO_2$  de forma significativa ante la misma carga de trabajo en cicloergómetro, aumenta el umbral anaerobio desde el 66% del  $VO_{2\text{máx}}$  hasta el 78% del  $VO_{2\text{máx}}$  e incrementa el tiempo límite ante una misma carga submáxima significativamente desde  $1217 \pm 240''$  hasta  $1289 \pm 215''$ , lo que es debido a una mayor agilización del transporte de fosfatos de alta energía en el interior de la célula muscular, gracias a lo cual es posible una mayor producción de trabajo mecánico ante un mismo consumo de oxígeno.

Existen estudios anteriores que confirman lo antepuesto, como el de Harris et al. (1993), en el que la suplementación de Cr (30g/día durante 6 días) reduce significativamente ( $2.1 \pm 0.6''$ ) el tiempo de ejecución de 4x1000m en carrera, el de Rossiter et al. (1996), en el que el aporte de 0.25g Cr/kg masa corporal durante 5 días en remeros de élite mejora significativamente el tiempo de ejecución en competición de 1000m por  $2.3''$ , el de Smith et al. (1998b), en el que la suplementación de 20g/día durante 5 días en 15 sujetos activos pero desentrenados mejora el tiempo límite a  $3.7$  W/Kg masa corporal en cicloergómetro ( $236''$  vs  $253''$ ) o el de Nelson et al. (1998), en el que la suplementación de creatina (20g/día, durante 7-8 días) en 28 adultos entrenados eleva el umbral anaerobio (hallado mediante la V slope) desde 2.2 l/min hasta 2.5 l/min de consumo de oxígeno, lo que denota una mayor optimización del metabolismo aerobio.

Si realmente se consigue una mayor agilización del transporte intracelular de fosfatos de alta energía tras la ingesta de Cr, sería lógica la mayor velocidad de repleción de PCr, tal y como reportan Francaux et al. (2000), según los cuales la ingesta de 21g Cr/día durante 14 días produce un incremento del 15% y del 10% de la repleción de PCr intramio citaria tras la ejecución de 50 flexoextensiones plantares al 40% y al 70% de la máxima contracción voluntaria, respectivamente, en 14 varones jóvenes sanos, o Greenhaff et al. (1994), que encuentran una mayor resíntesis de PCr tras la ingesta de Cr. Tal velocidad de llenado de los depósitos de PCr intramuscular aumentada incrementa la performance en series de ejercicios de alta intensidad espaciados por pequeños períodos de recuperación, tal y como notifican diversos estudios (Bosco et al., 1997; Prevost et al., 1997; Peyrebrune et al., 1998; Leenders et al., 1999).

## Conclusiones

En conclusión, la carga aguda y a corto plazo de Cr (20-25g Cr/día durante 5-10 días) produce efectos beneficiosos sobre la performance en:

1. Ejercicios de alta intensidad y corta duración, donde la hidrólisis de PCr contribuye de forma predominante en la producción de ATP requerido, con mínima participación de la fosforilación oxidativa, debido a que la ingesta de Cr incrementa los depósitos intramusculares de PCr.
2. Ejercicios donde se produzca una excesiva bajada del pH intracelular, ya que la hidrólisis de PCr actúa como *buffer* del descenso del pH, debido a que se consume un hidrogenión.
3. Ejercicios donde el transporte de fosfatos de alta energía en el interior de la célula muscular sea importante, como ocurre en ejercicios intensos separados entre sí por pequeños períodos de recuperación o en ejercicios donde predomine la fosforilación oxidativa, ya que el incremento de la [Cr total] intracelular facilita el transporte de ATP desde los sitios de producción hasta los de su utilización.

## Referencias Bibliográficas

- Apple FS & Rogers MA. Mitochondrial creatine kinase activity alterations in skeletal muscle during long-distance running. *J Appl Physiol*, 61: 482-5, 1986.
- Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med*, 18: 268-80, 1994.
- Balsom PD, Söderlund K, Sjodin B, Ekblom B. Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: influence of creatine supplementation. *Acta Physiol Scand*, 154: 303-10, 1995.
- Benzi G. Is there a rationale for the use of creatine either as nutritional supplementation or drug administration in humans participating in a sport?. *Pharmacol Res*, 41(3): 255-64, 2000.
- Berlet HH, Bonsmann I, Birringer H. Occurrence of free creatine, phosphocreatine and creatine phosphokinase in adipose tissue. *Biochim Biophys Acta*, 437: 166-74, 1976.
- Bosco C, Tihanyi J, Pucspk J, Kovacs I, Gabossy A, Colli R, Pulvirenti G, Tranquilli C, Foti C, Viru M, Viru A. Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *Int J Sports Med*, 18: 369-72, 1997.
- Casey A, Constantin-Teodosiu D, Howell S, Hultman E, Greenhaff PL. Metabolic response of type I and II muscle fibers during repeated bouts of maximal exercise in humans. *Am J Physiol*, 271: E38-43, 1996a.
- Casey A, Constantin-Teodosiu D, Howell S, Hultman E, Greenhaff PL. Creatine ingestion favourably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *Am J Physiol*, 271: E31-7, 1996b.
- Casey A, Greenhaff PL. Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance?. *Am J Clin Nutr*, 72(2 Suppl): 607S-17S, 2000.



- Christensen M, Hartmund T, Gesser H. Creatine kinase, energy-rich phosphates and energy metabolism in heart muscle of different vertebrates. *J Comp Physiol B Biochem Syst Environ Physiol*, 164: 118-23, 1994.
- Connet RJ. Analysis of metabolic control: new insights using scaled creatine kinase model. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol*, 254: R949-59, 1988.
- Crim MC, Calloway DH, Margen S. Creatine metabolism in men: creatine pool size and turnover in relation to creatine intake. *J Nutr*, 106: 371-81, 1976.
- Deutekom M, Beltman JG, de Ruiter CJ, de Koning JJ, de Haan A. No acute effects of short-term creatine supplementation on muscle properties and sprint performance. *Eur J Appl Physiol*, 82(3): 223-9, 2000.
- Duke AM & Steele DS. Effects of inorganic phosphate on Ca<sup>++</sup> regulation by the sarcoplasmic reticulum in isolated mechanically skinned rat skeletal muscle fibres. *J Physiol (Lond)*, 517: 447-58, 1999.
- Francaux M, Demeure R, Goudemant JF, Poortmans JR. Effect of exogenous creatine supplementation on muscle PCr metabolism. *Int J Sports Med*, 21(2): 139-45, 2000.
- Febbraio MA, Flanagan TR, Snow RJ, Zhao S, Carey MF. Effect of creatine supplementation on intramuscular TCr, metabolism and performance during intermittent, supramaximal exercise in humans. *Acta Physiol Scand*, 155: 387-95, 1995.
- Gilliam JD, Hohzorn C, Martin D, Trimble MH. Effect of oral creatine supplementation on isokinetic torque production. *Med Sci Sports Exerc*, 32(5): 993-6, 2000.
- Green AL, Hultman E, MacDonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 271: E821-6, 1996a.
- Green AL, Simpson EJ, Littlewood JJ, McDonald IA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiol Scand*, 158: 195-202, 1996b.
- Greenhaff PL, Bodin K, Söderlund K, Hultman E. Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 266: E725-30, 1994.
- Harris RC, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci*, 83: 367-74, 1992.
- Harris RC, Viru M, Greenhaff PL, Hultman E. The effect of oral creatine supplementation on running performance during maximal short term exercise. *J Physiol (Lond)*, 467: 74P, 1993.
- 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*, 172: 45-58, 1948.
- Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol*, 81: 232-7, 1996.
- Jakobi JM, Rice CL, Curtin SV, Marsh GD. Contractile properties, fatigue and recovery are not influenced by short-term creatine supplementation in human muscle. *Exp Physiol*, 85(4): 451-60, 2000.
- Juhn MS & Tarnopolsky M. Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review. *Clin J Sport Med*, 8: 286-97, 1998.

- Kushmerick MJ, Moerland TS, Wiseman RW. Mammalian skeletal muscle fibers distinguished by contents of phosphocreatine, ATP, and Pi. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 7521-5, 1992.
- Lee HJ, Fillers WS, Iyengar MR. Phosphocreatine, an intracellular high-energy compound, is found in the extracellular fluid of the seminal vesicles in mice and rats. *Proc Natl Acad Sci USA*, 85: 7265-9, 1988.
- Leenders NM, Lamb DR, Nelson TE. Creatine supplementation and swimming performance. *Int J Sport Nutr*, 9(3): 251-62, 1999.
- Loike JD, Somes M, Silverstein SC. Creatine uptake, metabolism, and efflux in human monocytes and macrophages. *Am J Physiol Cell Physiol*, 251: C128-35, 1986.
- Loike JD, Cao L, Brett J, Ogawa S, Silverstein SC, Stern D. Hypoxia induces glucose transporter expression in endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 263: C326-33, 1992.
- Maganaris CN & Maughan RJ. Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained men. *Acta Physiol Scand*, 163: 279-87, 1998.
- McNaughton LR, Dalton B, Tarr J. The effects of creatine supplementation on high-intensity exercise performance in elite performers. *Eur J Appl Physiol*, 78: 236-40, 1998.
- Nelson AG, Day R, Glickman-Weiss EL, Hegsted M, Sampson B. Creatine supplementation raises anaerobic threshold. *FASEB J*, 11, A589, 1998.
- Nelson AG, Day R, Glickman-Weiss EL, Hegsted M, Kokkonen J, Sampson B. Creatine supplementation alters the response to a graded cycle ergometer test. *Eur J Appl Physiol*, 83(1): 89-94, 2000.
- Peyrebrune MC, Nevill ME, Donaldson FJ, Cosford DJ. The effects of oral creatine supplementation on performance in single and repeated sprint swimming. *J Sports Sci*, 16: 271-9, 1998.
- Prevost MC, Nelson AG, Morris GS. Creatine supplementation enhances intermittent work performance. *Res Q Exerc Sport*, 68: 233-40, 1997.
- Pulido SM, Passaquin AC, Leijendekker WJ, Challet C, Wallimann T, Rugg UT. Creatine supplementation improves intracellular Ca<sup>++</sup> handling and survival mdx skeletal muscle cells. *FEBS Lett*, 439: 357-62, 1998.
- Rico Sanz J. Creatine reduces human muscle PCr and pH decrements and P(i) accumulation during low-intensity exercise. *J Appl Physiol*, 88(4): 1181-91, 2000.
- Rico Sanz J, Méndez Marco MT. Creatine enhances oxygen uptake and performance during alternating intensity exercise. *Med Sci Sports Exerc*, 32(2): 379-85, 2000.
- Rossiter HB, Cannell ER, Jakeman PM. The effect of oral creatine supplementation on the 1000m performance of competitive rowers. *J Sports Sci*, 14: 175-9, 1996.
- Roussel M, Bendahan D, Mattei JP, Le Fur Y, Cozzone PJ. 31P magnetic resonance spectroscopy study of phosphocreatine recovery kinetics in skeletal muscle: the issue of intersubject variability. *Biochim Biophys Acta*, 1457(1-2): 18-26, 2000.
- Schedel JM, Terrier P, Schutz Y. The biomechanical origin of sprint performance enhancement after one-week creatine supplementation. *Jpn J Physiol*, 50(2): 273-6, 2000.

- Schmitt T & Pette D. Increased mitochondrial creatine kinase in chronically stimulated fast-twitch rabbit muscle. *FEBS Lett*, 188: 341-4, 1985.
- Shomrat A, Weinstein Y, Katz A. Effect of creatine feeding on maximal exercise performance in vegetarians. *Eur J Appl Physiol*, 82(4): 321-5, 2000.
- Smith SA, Montain SJ, Matott RP, Zientara GP, Jolesz FA, Fielding RA. Creatine supplementation and age influence muscle metabolism during exercise. *J Appl Physiol*, 85: 1349-56, 1998a.
- Smith JC, Stephens DP, Hall EL, Jackson AW, Earnest CP. Effect of oral creatine ingestion on parameters on the work rate-time relationship and time to exhaustion in high-intensity cycling. *Eur J Appl Physiol*, 77, 360-5, 1998b.
- Snow RJ, McKenna MJ, Selig SE, Kemp J, Stathis CG, Zhao S. Effect of creatine supplementation on sprint exercise performance and muscle metabolism. *J Appl Physiol*, 84: 1667-73, 1998.
- Steenge GR, Lambourne J, Casey A, McDonald IA, Greenhaff PL. Stimulatory effect of insulin on creatine accumulation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 275: E974-9, 1998.
- Stout J, Eckerson J, Noonan D, Moore G, Cullen D. Effects of 8 weeks of creatine supplementation on exercise performance and fat-free weight in football players during training. *Nutr Res*, 19: 217-25, 1999.
- Tarnopolsky MA, MacLennan DP. Creatine Monohydrate Supplementation Enhances High-intensity Exercise Performance in Males and Females. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 10(4): 452-63, 2000.
- Van Leemputte M, Vandenberghe K, Hespel P. Shortening of muscle relaxation time after creatine loading. *J Appl Physiol*, 86: 840-4, 1999.
- Vandenberghe K, Van Hecke P, Van Leemputte M, Vanstapel F, Hespel P. Phosphocreatine resynthesis is not affected by creatine loading. *Med Sci Sports Exerc*, 31: 236-42, 1999.
- Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Staron RS, Putukian M, Gomez AL, Pearson DR, Fink WJ, Kraemer WJ. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Med Sci Sports Exerc*, 31(8): 1147-56, 1999.
- Wallimann T, Moser H, Zurbriggen B, Wegmann G, Eppenberger HM. Creatine kinase isoenzymes in spermatozoa. *J Muscle Res Cell Motil*, 7: 25-34, 1986
- Wallimann T, Wegmann G, Moser H, Huber R, Eppenberger HM. High content of creatine kinase in chicken retina: compartmentalized localization of creatine kinase isoenzymes in photoreceptor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 83: 3816-9, 1986
- Williams MH, Branch JD. Creatine supplementation and exercise performance: an update. *J Am Coll Nutr*, 17: 216-34, 1998.
- Wyss M & Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev*, 80(3): 1107-213, 2000.