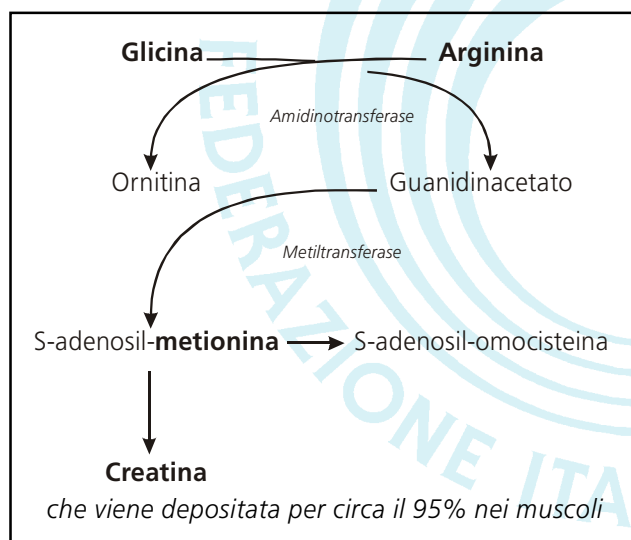


# VALUTAZIONE BIOCHIMICA, FARMACOLOGICA E CLINICA DELLA CREATINA

a cura del Prof. Gianmartino Benzi,  
Prof.ssa Adriana Ceci, Prof. Emilio Sternieri

La creatina (*dal greco kreas = carne*) o metilglico-ciamina è un componente del metabolismo intermedio che viene formato nel fegato in quantità quasi costante, secondo una reazione che coinvolge gli aminoacidi glicina, arginina e metionina:



Schema 1

## NOTAZIONI STORICHE SU CREATINA E CREATININA

Già nel 1832 il francese Chevreul aveva riferito della scoperta di un nuovo costituente organico della carne a cui diede il nome di **creatina**. Tuttavia, a causa di difficoltà concernenti i metodi di ottenimento della creatina stessa, solo nel 1847 Lieberg fu in grado di confermare che la creatina era un normale costituente della carne.

In aggiunta, Lieberg osservò che la carne di volpi selvatiche conteneva una quantità di creatina 10 volte superiore alla concentrazione presente in quella di volpi tenute in cattività, ipotizzando che l'attività motoria comportasse un

incremento della concentrazione muscolare di creatina.

Nello stesso periodo Heintz e Pettenkofer evidenziarono nelle urine una sostanza che poi Lieberg confermò essere la creatinina.

Sulla base dell'osservazione che l'escrezione urinaria della creatinina era correlata all'entità della massa muscolare, fu ipotizzato che la creatinina fosse un diretto prodotto di metabolizzazione dalla creatina localizzata nei muscoli.

I primi studi sugli effetti dell'assunzione di supplementi di creatina risalgono ai primi anni di questo secolo, utilizzando la sostanza allora estratta dalla carne o dalle urine.

Fu notato che non tutta la creatina somministrata all'animale o all'uomo era rintracciabile nelle urine, suggerendo che parte della creatinina potesse essere trattenuta nell'organismo a scopi plastici od energetici.

Studi condotti da Folin e Denis nel 1912 e nel 1914 dimostrarono che il contenuto muscolare di creatina poteva essere incrementato fino al 70% dall'assunzione di supplementi dietetici di creatina.

Nel 1923 Hahn e Meyer stimarono che, per un uomo di 70 kg, il contenuto totale di creatina fosse di circa 140 g (*valore simile a quello tutt'oggi considerato come attendibile e pari a 2 g/kg di peso corporeo*).

## LA SCOPERTA DELLA CREATINA FOSFORILATA: LA FOSFOCREATINA

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 dimi-

nuivano 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 costituirono le basi per la comprensione del metabolismo intermedio della muscolatura scheletrica (Balsom et al., 1994).

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 ago (Bergstrom, 1962).

Tale metodologia di indagine è stata utilizzata per la prima volta nel 1967 nello studio dell'utilizzo e della risintesi dell'ATP e della fosfocreatina (Hulman et al., 1967).

Un'altra metodica utilizzata nello studio del metabolismo della creatina è la risonanza magnetica nucleare che non richiede interventi cruenti e consente eventuali indagini comparative sullo stesso soggetto (Kreis et al., 1997).

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

Come indicato nello schema iniziale, **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 (*amidinotransferase*, *metiltransferase*) 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 scheletrici** (Balsom et al., 1994) dove viene incorporata con un meccanismo sodio-dipendente (Fitch & Shields, 1966; Fitch, 1968; Loike et al., 1968).

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 giorno (Ho-

berman et al., 1948). **Per un uomo di 70 kg, con un contenuto totale di creatina pari a 120 g, circa 2 grammi/giorno 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 alimentare.

**Si stima che l'apporto alimentare medio di creatina per una dieta mista sia di circa 1 grammo/giorno.** Un eccesso di apporto alimentare potrebbe, almeno in parte, influenzare la sintesi della creatina con un meccanismo a feedback che tenderebbe a deprimere la sintesi endogena (Walker, 1960).

La creatina di origine alimentare è contenuta principalmente nella carne e nel pesce, mentre solo tracce sono presenti in alcuni vegetali.

Nel caso di una dieta priva di creatina, come avviene ad esempio nei vegetariani, il fabbisogno giornaliero è coperto dalla sola sintesi endogena (Delanghe et al., 1989).

Per ciò che concerne l'**eliminazione** della creatina introdotta con gli alimenti o la supplementazione, i dati presenti in letteratura sono discordanti.

È stato osservato un aumento dell'escrezione urinaria di creatinina a seguito dell'assunzione di 20 g di creatina/die per 5 giorni.

La sospensione dell'assunzione dei supplementi di creatina era poi seguita dal rapido ritorno alla norma dei valori di creatininuria (Hultman et al., 1996).

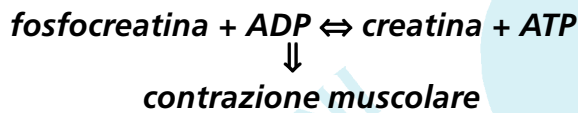
Questa osservazione contrasta, tuttavia, con quanto osservato da vari altri Autori che rilevano come l'aumento della escrezione urinaria di creatinina sia lieve o anche nullo in caso di incrementata assunzione orale di creatina (Sipilä et al., 1981; Earnest et al., 1995; Chanutin, 1996; Poortmans et al., 1997).

## IL RUOLO BIOFISIOLOGICO DELLA CREATINA A LIVELLO MUSCOLARE

L'energia utilizzata dal muscolo scheletrico per la sua contrazione deriva dall'idrolisi dell'**adenosina trifosfato (ATP)** ad **adenosina difosfato (ADP)**. La normale funzionalità dei muscoli richiede poi che l'ATP sia poi continuamente risintetizzato, a partire dai suoi prodotti di trasformazione.

Durante l'attività motoria di intensità massimale 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:

#### CREATINOCINASI



per cui la creatina viene poi rifosforilata durante il periodo di riposo.

La fosfocreatina rappresenta, quindi, un pool di riserva energetica rapidamente utilizzabile per il ripristino del contenuto muscolare di ATP.

Inoltre, al sistema "**creatina-fosfocreatina**" viene attribuita la funzione di fungere da trasferitore di energia dai mitocondri ai diversi siti dotati di attività ATPasica, con possibilità di intervento anche nelle attività muscolari che utilizzano il processo aerobico di traduzione energetica (Bessman & Geiger, 1981; Wallimann et al., 1992).

Questo comporta che, in senso inverso, la traduzione mitocondriale a riposo può essere la fonte energetica per la fosforilazione della creatina supplementata in eccesso rispetto alla normale assunzione esogena o alla sintesi endogena.

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 (Katz et al., 1986; Hitchcock, 1989). 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 fibres*), nelle quali le riserve di fosfocreatina vengono rapidamente utilizzate e deplete (Söderlund et al., 1992).

## 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 (Balsom et al., 1993a,b; Casey et al., 1996; Cooke et al., 1995; Earnest et al., 1995; Febbraio et al., 1995; Greenhaff et al., 1993a; Kreider et al., 1998; Vandenberghe et al., 1997), basati sulle preliminari osservazioni che il contenuto muscolare di creatina può essere aumentato a mezzo della sua somministrazione esogena (Harris et al., 1992).

L'ingestione di 5 grammi di creatina provoca un incremento dei livelli plasmatici di creatina fino a 500  $\mu\text{mol/litro}$ , ad un'ora dalla somministrazione.

A seguito dell'assunzione di 20-30 grammi/giorno di creatina, il contenuto muscolare di creatina totale può aumentare del 17% e parallelamente, il contenuto di creatina fosfato risulta incrementato del 7,6% (Harris et al., 1992).

Supplementazioni di creatina a dosaggi di 2 grammi/giorno per 6 settimane non sembrano modificare il contenuto muscolare di creatina, il rapporto creatina/colina, ed il consumo di ossigeno, sia a riposo che dopo opportuno allenamento (Thompson et al., 1996).

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/giorno per 6 giorni o, alternativamente, di 3 g/giorno per 4 settimane (Hultman et al., 1996). L'incremento del contenuto muscolare di creatina determinato dall'assunzione di supplementi dietetici è, tuttavia, soggetto ad una notevole variabilità interindividuale (Hultman et al., 1996).

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 i loro livelli muscolari di creatina poiché questi sono vicini al livello fisiologico ottimale o massimale (Sipilä, et al., 1981).

Numerosi studi hanno valutato gli effetti della supplementazione orale di creatina sulla rigenerazione dell'ATP e della forma fosforilata della creatina a livello muscolare (Febbraio et al., 1995; Casey et al., 1996; Greenhaff et al., 1993a; Balsom et al., 1994; Vandenberghe et al., 1996).

Questi lavori indicano che i supplementi di creatina a dosaggi elevati non alterano i livelli di ATP a riposo (Casey et al., 1996), ma la incrementata concentrazione di fosfocreatina conseguente alla assunzione di creatina permette di mantenere alte e in evoluzione dinamica le

concentrazioni di ATP durante uno sforzo di elevata intensità e di breve durata (Casey et al., 1996; Greenhaff et al., 1993b; Balsom et al., 1995; Vandenberghe et al., 1996; Williams & Branch, 1998).

Ciò è correlabile al fatto che il sistema "**creatina-fosfocreatina**" funge da trasferitore di energia dai mitocondri ai diversi siti dotati di attività ATPasica (Wallimann et al., 1992; Besman & Geiger, 1981) per cui la trasduzione mitocondriale a riposo può essere la fonte energetica per la fosforilazione della creatina supplementata, con conseguente incremento della disponibilità di fosfocreatina da utilizzare durante l'attività muscolare anaerobica-alattacida.

Va tuttavia rilevato che dosaggi modesti di creatina, anche se mantenuti per varie settimane, possono essere inefficaci sul metabolismo muscolare anaerobico ed aerobico durante le esercitazioni di endurance (Thompson et al., 1996).

## LA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA E LE PRESTAZIONI SPORTIVE

La creatina in dosaggi elevati (10-40 grammi/giorno) può determinare un incremento nell'attività contrattile e, quindi, motoria, opponendosi al decremento del rifornimento energetico in corrispondenza di attività ad alta intensità anaerobica alattacida.

Per tali ragioni, la supplementazione della creatina è diventata una pratica ricorrente fra gli atleti professionisti, dilettanti ed amatori ma, ciononostante, il CIO non ha introdotto la creatina nelle classi di sostanze proibite (Clarkson, 1996; Mujika & Padilla, 1997).

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.

Infatti, sono descritti **effetti nulli** nelle prestazioni di potenza e di sprint oppure nelle brevi ripetizioni ad alta intensità nel nuoto (Mujika et al., 1996; Burke et al., 1996), nell'atletica leggera (Javierre et al., 1997; Terrillion et al., 1997; Ridondo et al., 1996) e nelle prove al cicloergometro (Cooke & Barnes, 1997; Odland et al., 1997).

Anche le prestazioni di endurance nel nuoto non sembrano essere positivamente modificate (Thompson et al., 1996).

Di contrapposto alle osservazioni su citate, altri riscontri evidenziano **effetti positivi** nelle prestazioni di sprint o nelle prestazioni intermittenti ad alta intensità di giocatori di football (Kreider et al., 1998), di nuotatori juniores (Grindstaff et al., 1997), di sprinters e saltatori (Bosco et al., 1997) e di giovani ed attivi soggetti volontari (Schneider et al., 1997; Prevost et al., 1997; Volek et al., 1997).

Vengono inoltre descritti effetti positivi anche nelle prestazioni di fondo in giovani volontarie non-allenate (Vandenberghe et al., 1997).

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 indotte dall'assunzione di potenti farmaci dopanti, quali sono gli steroidi anabolizzanti (Benzi, 1993).

## EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI DELLA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA

Eventuali comparse di crampi muscolari, intolleranza al caldo, edemi, tensione muscolare, diarrea o addirittura di morti a seguito dell'assunzione di supplementi dietetici di creatina sono segnalate in alcune dichiarazioni e/o riportate nei mass media, ma non compaiono nelle pubblicazioni scientifiche.

Si tratta di osservazioni non controllate per le quali non sono disponibili delle notizie valide sul piano tecnico, clinico e scientifico (Clark, 1998).

Tuttavia, la FDA (*Federal Drug Administration, ndr*) ha prudenzialmente consigliato i consumatori di consultare i medici prima di iniziare un'assunzione di creatina, specie se per lunghi periodi di tempo.

In carenza di studi nell'uomo relativi agli eventuali effetti tossici determinati dall'assunzione cronica di creatina, si rivela che l'assunzione acuta o sub-acuta di creatina, sembra essere ben tollerata e nel complesso priva di effetti nocivi (Clark, 1998; Mujika et al., 1996; Bosco et al., 1997; Kreider et al., 1998; Oopik

et al., 1998; Maughan, 1995).

L'aumento del peso corporeo è segnalato come effetto collaterale in una ricerca su soggetti utilizzatori di alti dosaggi di creatina (fino a 25 grammi/giorno) per periodi di tempo inferiori alle 2 settimane (Balsom et al., 1994).

Questo effetto collaterale è riportato anche in uno studio clinico condotto su soggetti patologici ai quali sono stati somministrati 1,5 grammi/giorno di creatina per un periodo di circa un anno (Sipilä et al., 1981).

Per ciò che concerne una eventuale tossicità della creatina a livello del fegato, non risultano riportati nella letteratura scientifica delle alterazioni negli indici di funzionalità epatica a seguito dell'assunzione di supplementi dietetici di tale sostanza (Kreider et al., 1998; Earnest et al., 1996).

Un possibile effetto nefrotossico della creatina con proteinuria è stato segnalato (Prichard & Kaira, 1998) in un soggetto affetto da glomerulosclerosi segmentale e, per tale motivo, in terapia da 5 anni con ciclosporina. Lo stesso paziente aveva già mostrato in passato fluttuazioni della proteinuria per cui risulta molto discutibile la correlazione fra l'assunzione di creatina ed il danno renale (Prichard & Kaira, 1998).

Inoltre a seguito di differenti osservazioni cliniche, vari Autori concludono che i supplementi orali di creatina assunti per brevi periodi di tempo non hanno effetti nefrotossici (Earnest et al., 1996; Poortmans et al., 1997; Poortmans & Francaux, 1998).

## CONCLUSIONI

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 (*amidinotransferase*, *metiltransferase*) localizzati a livello epatico, pancreatico e renale.

Dopo essere stata fosforilata a fosfocreatina, 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 giorno, per cui un uomo di 70 kg, con un contenuto totale di creatina pari a 120 g, metabolizza circa 2 grammi/giorno di creatina.**

La fosfocreatina rappresenta un pool di riserva energetica rapidamente utilizzabile per il ripristino del contenuto muscolare di ATP.

Inoltre, al sistema **“creatina-fosfocreatina”** viene attribuita la funzione di fungere da trasferitore di energia dai mitocondri ai diversi siti dotati di attività ATPasica.

Durante l'attività muscolare intensa e di breve durata il decremento della forza sviluppata può essere messo in relazione al depauperamento delle riserve di fosfocreatina, e l'affaticamento muscolare può essere messo in relazione con 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.

La creatina di origine alimentare è contenuta principalmente nella carne e nel pesce, mentre solo tracce sono presenti in alcuni vegetali.

Nel caso di una dieta priva di creatina, come avviene ad esempio nei soggetti vegetariani, il fabbisogno giornaliero è coperto dalla sola sintesi endogena.

Il contenuto muscolare di creatina può essere aumentato a mezzo della sua supplementazione esogena che non altera i livelli di ATP a riposo.

Tuttavia, l'incrementata concentrazione di fosfocreatina conseguente alla assunzione di creatina permette di mantenere alte e dinamiche concentrazioni di ATP durante uno sforzo di elevata intensità e di breve durata.

Per tali ragioni, la supplementazione della creatina è diventata una pratica ricorrente fra gli atleti professionisti, dilettanti ed amatori, anche se si riscontra una notevole discordanza per quanto riguarda la possibilità di migliorare effettivamente le prestazioni, specialmente ad alta intensità e di breve durata.

In carenza di studi nell'uomo relativi sia alla valutazione di eventuali fenomeni a feedback nella sintesi endogena di creatina, sia 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 priva di effetti nocivi.

In alcune ricerche l'aumento del peso corporeo è segnalato come effetto collaterale, mentre non risultano riportati nella letteratura scientifica dati significativi circa una eventuale epatotossicità e/o nefrotossicità.

## PROPOSIZIONI OPERATIVE

Dall'esame e dalla discussione dei dati sopra riportati si notano numerose lacune nel profilo

generale della assunzione suppletiva di creatina, quali la mancanza nell'uomo sia di studi di tossicità cronica, sia di valutazione di eventuali fenomeni a feedback nella sintesi endogena di creatina, sia delle correlazioni con vari nutrienti, ecc. Tuttavia, essendo necessario fornire delle conclusioni e/o delle prosperezioni operative da mettere in atto quanto prima, si ritiene di poter definire quanto segue:

Alle **Autorità Statali** che sono deputate alla tutela della salute dei cittadini atleti o meno (*Ministero della Sanità, Regioni*) si fa rilevare che:

- **la somministrazione di creatina in soggetti sani non dovrebbe superare i dosaggi giornalieri indicati dal Ministero della Sanità per la "notifica" e che sono definiti in tre grammi/giorno;**
- **le singole dosi non dovrebbero essere indefinite nelle confezioni (quali, ad esempio, nei fustini contenenti la creatina in polvere), ma dovrebbero essere ben definite e, in ogni caso, non dovrebbero essere superiori a grammi uno/dose;**
- le confezioni dovrebbero contenere un numero di dosi **non superiori a quelle massimamente assumibili in una settimana**, ossia non più di **21 dosi/confezione**;
- salvo specifica valutazione del medico, le **assunzioni in soggetti sani non dovrebbero superare le due settimane**;
- l'assunzione in soggetti con patologie, specie se cardiovascolari, dovrebbe essere attuata sotto controllo medico e di questo dovrebbe esserci indicazione sulle confezioni ad uso di integratori.

Alle **Autorità Sportive** che sono deputate alla tutela del risultato sportivo (*CIO, CONI, Federazioni Internazionali e Nazionali*) si fa rilevare che:

- **la supplementazione di creatina negli atleti dovrebbe configurarsi come "doping" in quanto altera il biochimismo e la bioenergetica muscolare e può, nel contempo, avere effetti anche positivi nelle prestazioni sportive, soprattutto anaerobiche;**
- ciò comporterebbe la necessità di **inserire la creatina in una apposita e nuova classe** che potrebbe intitolarsi **"Sostanze ad azione metabolica muscolare"**;
- analoghi provvedimenti dovrebbero essere attuati per la **"fosfocreatina"** che già esiste in commercio in forma di specialità inietta-

bile e che viene largamente utilizzata, anche per via endovenosa.

Considerando che solo l'inserimento nella lista ufficiale del CIO consente alle Autorità Sportive di definire come **"doping"** la somministrazione o l'assunzione di sostanze attive, per la **"creatina"** il CONI dovrebbe presentare in tempi brevi (*e comunque entro la data della prevista Conferenza ad hoc di Losanna*) una documentata istanza alla Commissione Medica del CIO cui compete ogni decisione in merito alla definizione della lista delle classi di sostanze proibite.

## I RELATORI DEL DOSSIER ED IL CONFLITTO DI INTERESSI

I relatori del presente dossier sono:

- Prof. **Gianmartino Benzi** - Istituto di Farmacologia della Facoltà di Scienze dell'Università di Pavia;
- Prof.ssa **Adriana Ceci** - BETA (Biomedical Technology Assessment) Advanced Biotechnology Centre di Genova;
- Prof. **Emilio Sternieri** - Centro di Farmacologia Clinica dell'Università di Modena.

In ottemperanza alle norme deontologiche adottate dall'Unione Europea in tema di valutazione dei dossier ed applicate dall'EMA (*European Medicines Evaluation Agency*), considerato che alcuni componenti dell'Istituto di Farmacologia della Facoltà di Scienze dell'Università di Pavia hanno avuto od hanno in corso collaborazioni con Industrie produttrici di integratori, dietetici, alimenti, ecc., il Prof. Gianmartino Benzi, pur avendo collaborato alla raccolta delle pubblicazioni scientifiche ed alla loro elaborazione nel presente dossier (*capitoli 1-7*), dichiara di non aver partecipato alla stesura sia delle conclusioni (*capitolo 8*), che delle succitate prosperezioni operative (*capitolo 9*).

Gli altri relatori dichiarano che non sussistono motivi di conflitto con le norme deontologiche adottate dall'Unione Europea in tema di valutazione dei dossier e, pertanto, hanno partecipato anche alla stesura sia delle conclusioni (*capitolo 8*), che delle prosperezioni operative (*capitolo 9*).

**Tutti i relatori dichiarano il proprio assenso preventivo alla diffusione integrale del presente dossier.**

# BIBLIOGRAFIA

**Balsom PD. Ekblom B. Söderlund K. Sjödén B. Hultman E.** – Creatine supplementation and dynamic high-intensity intermittent exercise. *Scand J Med Sci Sports* 1993a; 3: 143-149.

**Balsom PD, Harridge SDR. Söderlund K. Sjödén B, Ekblom B.** – Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. *Acta Physiol Scand* 1993b; 149: 521-523.

**Balsom PD. Söderlund K. Ekblom B.** – Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med* 1994. 18:268-280.

**Balsom PD. Söderlund K. Sjödén B. Ekblom B** – Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise; influence of creatine supplementation. *Acta Physiol Scand* 1995; 154:303-310.

**Benzi G.** – *Farmacologia sportiva degli androgeni e degli steroidi anabolizzanti nelle prestazioni di potenza.* FILPJ 1993.

**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.

**Bessman SP. Geiger PJ.** – Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science* 1981; 211: 448-452.

**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* 1997; 18: 369-372.

**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: 222-233.

**Casey A. Constantin-Teodosiu D. 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-E37.

**Chanutin A.** – The fate of creatine when administered to man. *J Biol Chem* 1926; 67: 29-41.

**Clark JF.** – Creatine: a review of its nutritional applications in sport. *Nutrition* 1998; 14: 322-324.

**Clarkson PM.** – Nutrition for improved sports performance. *Current issue on ergogenic aids.* *Sports Med* 1996; 21: 393-401.

**Cooke WH. Barnes WS.** – The influence of recovery duration on high intensity exercise performance after oral creatine supplementation. *Can J Appl Physiol* 1997; 22: 454-467.

**Cooke WH. Grandjean PW. Barnes WS** – Effect of oral creatine supplementation on power output and fatigue during bicycle ergometry. *J Appl Physiol* 1995; 78:670-673.

**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; 35:1802-1803.

**Earnest C. Almada A. Mitchell T.** – Influence of

chronic creatine supplementation on hepatorenal function. *FASEB J* 1996; 10:4588.

**Earnest CP. Snell PG. Rogiguez 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: 207-209.

**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: 387-395.

**Fitch CD. Shiedels RP. Payne WF. Dacus JM.** – Creatine metabolism in skeletal muscle, III: specificity of creatine entry process. *J Biol Chem* 1968; 243: 2024-2027.

**Fitch CD. Shiedels RP.** – Creatine metabolism in skeletal muscle, I: creatine movement across muscle membranes. *J Biol Chem* 1966; 241: 3611-3614.

**Greenhaff PL. Bodin K. Harris RC. Hultman E. Jones DA. Mc Intyre DB. Söderlund K. Turner DL.** – The influence of oral creatine supplementation on muscle PCr resynthesis following intense contraction in man. *J Physiol* 1993a; 467: 75P.

**Greenhaff PL.** – Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* 1998; 352: 233-234.

**Greenhaff PL. Bodin K. Söderlund K. Hutman E.** – Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol* 1994; 266: E725-E730.

**Greenhaff PL. Casey A. Short AH. 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* 1993b; 84: 565-571.

**Grindstaff PD. Kreider R. Bishop R. Wilson M. Wood L. Alexander C. Almada A.** – Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers. *Int J Sport Nutr* 1997; 7: 330-346.

**Harris RC. Söderlund K. Hultman E.** – Elevation of creatine in resting and exercised muscles of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci* 1992; 83: 367-374.

**Hitchcock HC.** – Recovery of short-term power after dynamic exercise. *J Appl Physiol* 1989; 67: 677-681.

**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.

**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.

**Hultman E. Söderlund K. Timmons JA. Cederblad G. Greenhaff PL.** – Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol* 1996; 81: 232-237.

**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: 343-348.

**Katz A. Sahlin K. Henriksson J** – Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans. *J Appl*

Physiol 1986; 60: 1839-1842.

**Kreider RB. Ferreira M. Wilson M. Grindstaff P. Plisk S. Reinardy J. Cantler E. Almada AL.** – *Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance.* Med Sci Sports Exerc 1998; 30: 73-82.

**Kreis R. Koster M. Kamber M. Hoppeler H. Boesch C.** – *Peak assignment in localized <sup>1</sup>H MR spectra of human muscle based on oral creatine supplementation.* Magn Reson Med 1997; 37: 159-163.

**Loike JD. Somes M. Silverstein SC.** – *Creatine uptake, metabolism, and efflux in human monocytes and macrophages.* Am J Physiol 1986; 251: C128-C135.

**Maughan RJ.** – *Creatine supplementation and exercise performance.* Int J Sport Nutr 1995; 5: 94-101.

**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: 1435-1441.

**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: 491-496.

**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: 216-219.

**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.

**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: 566-567.

**Poortmans JR. Francaux M.** – *Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements.* Lancet 1998; 352: 234.

**Prevost MC. Nelson AG. Morris GS.** – *Creatine supplementation enhances intermittent work performance.* Res Q Exerc Sport 1997; 68: 233-240.

**Prichard NR. Kaira PA.** – *Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements.* Lancet 1998; 351: 1252-1253.

**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: 213-221.

**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: 65-68.

**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: 867-870.

**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.

**Terrillion KA. Kolkhorst FW. Dolgener FA. Joslyn SJ.** – *The effect of creatine supplementation on two 700-m running bouts.* Int J Sport Nutr 1997; 7: 138-143.

**Thompson CH. Kemp GJ. Sanderson AL. Dixon RM. Styles P. Taylor DJ. Radda GK.** – *Effect of creatine on aerobic and anaerobic metabolism in skeletal muscle in swimmers.* Br J Sports Med 1996; 30: 222-225.

**Vandenbergh 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: 452-457.

**Vandenbergh 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: 2055-2063.

**Volek JS. Kraemer WJ. Bush JA. Boetes M. Incledon T. Clark KL. Lynch JM.** – *Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise.* J Am Diet Assoc 1997; 97: 765-770.

**Walker JB.** – *Metabolic control of creatine biosynthesis, I: effect of dietary creatine.* J Biol Chem 1960; 235: 2357-2361.

**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.

**Williams MH. Branch JD.** – *Creatine supplementation and exercise performance: an update.* J Am Coll Nutr 1998; 17: 216-234.