



SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA: NOVOS INSIGHTS E PERSPECTIVAS SOBRE A SAÚDE ÓSSEA E CEREBRAL

(Publicado: junho de 2023/ Autores: **Darren G. Candow, Ph.D., Scott C. Forbes, PhD**/ Tópicos: Suplementos, Nutrição Esportiva, Saúde do Atleta)

Darren G. Candow, Ph.D. | Faculdade de Cinesiologia & Estudos da Saúde, Universidade de Regina, Saskatchewan, Canadá
Scott C. Forbes, Ph.D. | Departamento de Estudos em Educação Física, Universidade Brandon, Brandon, MB, Canadá

PONTOS-CHAVE:

- A creatina é um suplemento nutricional efetivo para melhorar a massa muscular e a performance (força, endurance e potência) quando combinada a um programa de treinamentos de resistência muscular.
- A creatina pode aumentar a atividade dos osteoblastos (células envolvidas no processo de formação óssea), reduzir a reabsorção óssea (perda), e quando combinada a treinos de resistência pode aumentar a interação entre os músculos e os ossos.
- Há alguns estudos com populações clínicas e de idosos que mostram efeitos positivos da combinação da creatina com treinos de resistência na medida da densidade mineral óssea e da força, em comparação com o placebo.
- A suplementação com creatina pode aumentar os níveis cerebrais deste nutriente, aspectos da função cognitiva (como memória, velocidade de processamento e função executiva), e a execução de habilidades esportivas. Estes efeitos parecem mais fortes quando o cérebro está sob estresse (como em caso de privação do sono, fadiga mental ou hipóxia) e com doses maiores de creatina (≥ 10 g/dia).
- Dados preliminares sugerem que a creatina apresenta certa capacidade de melhorar a recuperação após lesão traumática cerebral em jovens adultos (concussão) e reduzir sintomas de depressão em populações clínicas.
- Há dados limitados avaliando os efeitos da creatina em doenças neurológicas. Alguns estudos têm mostrado efeitos benéficos em jovens do sexo masculino que apresentam distrofia muscular e em sobreviventes de derrames, enquanto não há evidências atualmente para indicar que a creatina apresente benefícios significativos para aqueles que têm doenças como Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla ou Esclerose Lateral Amiotrófica.

LEITURA RECOMENDADA

Mai de 2018 SSE #180: Água Fria e Gelo na Redução da Temperatura Corporal durante Exercícios no Calor

Agosto de 2018 SSE #182: Estratégia de Ingestão de Líquidos para Hidratação Ideal e Performance: Planejamento de Ingestão de Líquidos vs. Ingestão em Resposta à Sede

Agosto de 2018 SSE #183: Gerenciamento de Peso Agudo em Esportes de Combate: Perda de Peso Prévia a Pesagem, Recuperação Pós-Pesagem e Estratégias Nutricionais para Competições

INTRODUÇÃO

Um dos suplementos nutricionais mais pesquisados e eficazes é a creatina monohidratada (Antonio et al., 2021). A creatina é derivada naturalmente de moléculas contendo nitrogênio, sintetizadas endogenamente no fígado e no cérebro a partir de reações envolvendo os aminoácidos arginina, glicina e metionina (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Portanto, a creatina é tecnicamente considerada um nutriente não-essencial (Persky et al., 2003). Além da síntese endógena, a creatina pode ser obtida na dieta a partir de alimentos como a carne vermelha e os frutos-do-mar (~5 g de creatina por kg de carne) (Persky et al., 2003) ou através da ingestão de produtos industrializados contendo creatina (Kreider et al., 2022). Após a ingestão ou liberação pelo fígado, a creatina entra na circulação sistêmica e ganha a entrada nos tecidos que apresentam demanda energética, principalmente a musculatura esquelética, através de um transportador específico de creatina (Persky et al., 2003). No corpo humano, quase toda a creatina (~95%) é estocada na musculatura esquelética (Kreider et al., 2017), com o restante sendo estocado em outros tecidos como nos ossos e no cérebro (Walker, 1979). Dentro da célula, aproximadamente 66% da creatina está ligada com o fosfato e estocada na forma de fosfocreatina (PCr) (Persky et al., 2003), que pode ser combinada com o difosfato de adenosina (ADP) para rapidamente ressintetizar o trifosfato de adenosina (ATP) durante e após as contrações musculares (McCall & Persky, 2007). Portanto, aumentar os estoques intramusculares de creatina aumentaria provavelmente o metabolismo do fosfato, alto em energia, e a capacidade de exercício (Kaviani et al., 2020; Kreider et al., 2017). A quantidade total de creatina

intramuscular equivale a aproximadamente 120 mmol/kg da massa muscular seca para onívoros em média, sendo provavelmente menor em veganos ou vegetarianos (Kaviani et al., 2020) e populações idosas (Chilibeck et al., 2017; Kreider et al., 2022). A suplementação com creatina aumenta ainda mais os estoques intramusculares de creatina em ~20-40% (Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996) e influencia na cinética das proteínas e do cálcio, nos fatores regulatórios miogênicos, nas células satélites, nos fatores de crescimento, no estresse oxidativo e na inflamação (Chilibeck et al., 2017). Estes mecanismos ajudam a explicar as diversas pesquisas mostrando uma melhora nas medidas da massa muscular e de performance (força, endurance e potência) em populações jovens e mais velhas, após serem suplementadas com creatina (Burke et al., 2023; Candow et al., 2021a, b, 2022a; Forbes et al., 2021a, 2023; Kreider et al., 2017, 2022). Estudos de referência dos anos 90, pelos Drs. Roger Harris e Eric Hultman, estabeleceram estratégias efetivas de ingestão da creatina para aumentar os estoques intramusculares. De maneira geral, a ingestão de 20-30 g de creatina (carga de creatina; 4-6 g, x 5, ao longo do dia) por ≥ 4 dias (Harris et al., 1992), ou 3 g/dia de creatina por 28 dias (Hultman et al., 1996), aumentou os estoques totais de creatina muscular em ~20%. Diante da suspensão da creatina, as reservas elevadas de creatina levaram até 30 dias para voltar aos níveis pré-suplementação (Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996). É importante notar que a "responsividade" da suplementação com creatina é principalmente ditada pelos níveis intramusculares iniciais de creatina (Harris et al., 1992; Syrotaik & Bell,

2004). Aqueles com estoques intramusculares mais baixos (veganos, vegetarianos) irão responder mais favoravelmente (um aumento maior nos níveis musculares), em comparação com aqueles com estoques iniciais de creatina mais altos (onívoros) (Kaviani et al., 2020). Além disso, há algumas estratégias com base em evidências que melhoram a captação da creatina para dentro da musculatura esquelética. Por exemplo, a creatina pode ser ingerida com carboidratos de alto índice glicêmico e/ou proteínas (Steenge et al., 2000), ambos os quais estimulam a liberação da insulina e aumentam a retenção de creatina muscular (Green et al., 1996). Além disso, a ingestão de creatina bem perto do momento do exercício parece melhorar a captação de creatina, possivelmente através do estímulo induzido pela musculatura em relação à cinética do transporte de creatina (Persky et al., 2003). No entanto, não há evidências de que o momento da suplementação influencie nas adaptações fisiológicas provenientes do treinamento de resistência (Candow et al., 2022b; Forbes et al., 2021b).

Além dos efeitos bem estabelecidos da suplementação com creatina na musculatura esquelética, há cada vez mais pesquisas mostrando que a creatina pode ter alguns efeitos favoráveis no tecido ósseo e no cérebro. Estes achados podem ter significância clínica para populações em risco de perda óssea acelerada, doenças neurológicas e lesão cerebral. O propósito deste artigo do Sports Science Exchange é destacar as evidências recentes examinando a eficácia da suplementação com creatina na biologia dos ossos, na saúde e na função cerebral em várias populações.

A CREATINA E OS OSSOS

Há um corpo de pesquisas cada vez maior mostrando alguns efeitos benéficos da suplementação com creatina em medidas da biologia dos ossos (tanto para a preservação óssea quanto para perspectivas de formação) em diversas populações humanas. Em dois estudos envolvendo jovens do sexo masculino com distrofia muscular (uma condição que leva à perda óssea acelerada), a suplementação com creatina (3-5 g/dia) por 3-4 meses reduziu a excreção urinária de N-telopeptídeos cross-linked do colágeno tipo I (NTx), um indicador de reabsorção óssea, em 19-33%, quando comparado com o placebo (Louis et al., 2003; Tarnopolsky et al., 2004). Há evidências adicionais de que a suplementação com creatina (~9 g/dia) durante 5-10 semanas em conjunto com treinos de resistência reduziu significativamente a liberação de NTx em jovens saudáveis (Cornish et al., 2009) e adultos mais velhos (Candow et al., 2008). De maneira técnica, a creatina aumenta a atividade celular dos osteoblastos (Gerber et al., 2005), que aumenta sua produção de osteoprotegerina, uma citocina que inibe a diferenciação das células de osteoclastos envolvidas no processo de reabsorção óssea (Yasuda et al., 1998). Alguns estudos mostraram que a suplementação com creatina (8-10 g/dia), em conjunto com o treino de resistência (12-52 semanas), aumenta o conteúdo ósseo nos membros superiores (Chilibeck et al., 2005), a área óssea total nos membros inferiores (Candow et al., 2021a) e a largura subperiosteal da haste femoral (um indicador da capacidade de arqueamento do osso), e reduz a taxa de perda da densidade mineral óssea em adultos mais velhos (Chilibeck et al., 2015). Estes resultados podem ser dependentes do exercício, já que a suplementação com creatina sozinha (sem estímulo do exercício) falha em produzir benefícios ósseos semelhantes em adultos mais velhos (Lobo et al., 2015; Sales et al., 2020). Possivelmente, o maior acréscimo muscular proveniente da suplementação com creatina, em conjunto com o treino de resistência, pode agir como um bloco e o osso como alavanca, que com o tempo, poderia estimular a formação óssea (Kirk et al., 2020). De maneira geral, a suplementação com creatina tem o potencial de apresentar efeitos favoráveis no tecido ósseo, possivelmente pela influência no processo de remodelagem óssea. Estes achados preliminares podem ter aplicações clínicas para condições associadas com a perda óssea acelerada, tal como a distrofia muscular, a osteoporose e a fragilidade.

CREATINA E O CÉREBRO

Há um novo interesse das pesquisas com foco nas possíveis aplicações da suplementação com creatina na melhora da saúde e função cerebral

(Forbes et al., 2022). O cérebro é altamente energético (utiliza 20% do total do gasto de energia em repouso) e necessita de suprimento constante de ATP. A importância da creatina para a função cerebral adequada é claramente demonstrada em indivíduos sofrendo com síndromes de deficiência de creatina, caracterizadas pelo atraso no desenvolvimento, incapacidade de aprendizado, convulsões e distúrbios de movimento (Stöckler et al., 1994). Adicionalmente, diversos distúrbios neurológicos estão associados com baixos níveis cerebrais de creatina (Ostojic, 2022). O cérebro é único no sentido de que sintetiza endogenamente a creatina e permite a entrada dela a partir da circulação pela barreira hematoencefálica (Braissant et al., 2007). No entanto, o cérebro parece ter uma capacidade limitada para a captação de creatina (Braissant et al., 2007), já que a suplementação com creatina apenas aumenta o conteúdo cerebral deste nutriente em ~6% (Dolan et al., 2018; Fernandes-Pires & Braissant, 2022). Posteriormente, existe a especulação de que altas dosagens de creatina (exemplo, 10-20 g/dia) por períodos prolongados (meses) podem ser necessárias para elevar os níveis cerebrais de creatina e produzir benefícios cerebrais significativos. Contudo, estudos de dose-resposta em grande escala envolvendo a creatina e as medidas da saúde e função cerebral ainda precisam ser realizados.

Benefícios cognitivos

Há evidências de que a suplementação com creatina possa melhorar alguns aspectos da cognição (revisado em Forbes et al., 2022). Por exemplo, a creatina mostrou-se melhorar a memória, particularmente em idosos (Prokopidis et al., 2023a). Adicionalmente, há também benefícios na execução de habilidades específicas aos esportes após a suplementação com creatina. Um estudo recente examinou dez jogadores de rugby de elite que completaram 10 testes de habilidade para passes de bola após uma noite de sono normal, ou quando houve privação do sono (3-5 horas de sono), com e sem creatina. A privação de sono reduziu significativamente a precisão dos passes, no entanto, essa redução foi eliminada pela suplementação com creatina (doses agudas de 4,5 e 9 g) (Cook et al., 2011). Estes resultados fornecem evidências preliminares de que a ingestão aguda da creatina possui a capacidade de manter a função cognitiva quando o cérebro está sob condições de estresse, o que pode ter implicações para atletas que apresentam dificuldade para dormir anteriormente a uma competição, ou uma partida durante os estágios finais do campeonato. Por exemplo, 7 dias de suplementação com creatina (20 g/dia) anteriormente à realização de um teste de tempo em uma prova de 19,2 km, com ciclistas de mountain bike, aumentou significativamente a performance cognitiva em diversos testes cognitivos padronizados em computador, incluindo um teste de tempo de reação (Go/No Go), Teste de Eriksen Flanker e um Teste de Blocos de Corsi, quando foram avaliados imediatamente após o exercício (Borchio et al., 2020). Contudo, dois estudos realizados com jogadores de futebol não encontraram um maior efeito da creatina (20 g/dia, por 6-7 dias) na precisão do chute, em comparação com o placebo em uma situação que não apresentava fatores estressantes (Cox et al., 2002; Mohebbi et al., 2012). Enquanto as pesquisas são limitadas, estes achados indicam que a creatina possui a capacidade de manter, ou melhorar, as medidas de cognição durante situações estressantes (por exemplo, após o exercício ou privação do sono). Estes resultados são respaldados adicionalmente por estudos de pesquisas que não envolvem esportes, mostrando efeitos benéficos da suplementação com creatina na função cognitiva após fadiga mental (Van Cutsem et al., 2020), privação do sono (McMorris et al., 2006, 2007), hipóxia (Turner et al., 2015) e em adultos mais velhos (Prokopidis et al., 2023b).

Lesão traumática cerebral

Outra grande área de foco das pesquisas com creatina envolve a lesão traumática cerebral (LTC). Após a LTC, há uma redução significativa no conteúdo de creatina cerebral (Vagnozzi et al., 2013), como evidenciado pela correlação negativa entre os impactos cumulativos de cabeça e os níveis de creatina cerebrais em ex-jogadores profissionais de futebol (Alosco et al., 2020). Foi proposto que a suplementação com creatina poderia melhorar a recuperação após uma LTC (Dolan et al., 2019). Em modelos animais, a suplementação com creatina atenuou, ou reduziu, o dano cerebral após exposição a uma LTC (Sullivan et al., 2000). Há dados limitados em humanos, com apenas dois estudos abertos (open-label), no entanto, os resultados parecem promissores, já que a suplementação com creatina (0,4 gramas/kg/dia) por 6 meses melhorou as medidas de cognição, comunicação, autocuidado, personalidade e comportamento, e reduziu a incidência de dores de cabeça, tontura e fadiga em crianças e adolescentes diagnosticados com uma concussão (Sakellaris et al., 2006; 2008). É importante ressaltar que os níveis cerebrais de creatina não foram medidos nestes estudos. Estes achados positivos podem ter aplicações para outras populações com alto risco para LTC, como atletas e equipes militares. Uma revisão sistemática recente concluiu que a suplementação com creatina pode fornecer ferramentas adicionais aos profissionais militares, ou médicos, para transpor as diferenças entre um prognóstico ruim, ou positivo, para LTC (Newman et al., 2023).

Distúrbios do humor

Distúrbios do humor, incluindo a depressão e a ansiedade generalizada, são prevalentes em ambas as populações: geral e de atletas (Bär & Markser, 2013; Kessler et al., 2005). Há um corpo de pesquisas cada vez maior demonstrando uma associação entre o conteúdo cerebral de creatina e os distúrbios do humor. Por exemplo, Kondo et al. (2016) e Faulkner et al. (2021) encontraram correlações negativas entre o conteúdo de creatina no córtex pré-frontal e sintomas de depressão em adolescentes e adultos. Em um grande estudo envolvendo > 20.000 adultos classificados com base na ingestão habitual de creatina, os autores encontraram que aqueles que consumiam as menores quantidades de creatina tiveram as maiores prevalências de sintomas de depressão (10,23/100 pessoas), em comparação com aqueles que ingerem as maiores quantidades de creatina (5,98/100 pessoas) (Bakian et al., 2020). A suplementação com creatina reduziu os sintomas de depressão em pequenas populações de indivíduos diagnosticados com grandes distúrbios depressivos (Kious et al., 2019), e reduziu os sintomas de ansiedade em indivíduos com dependência à metanfetamina (Hellem et al., 2015). Estes efeitos benéficos podem estar relacionados com o fato de a creatina funcionar como um neurotransmissor, aumentando o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), e/ou reduzindo o estresse oxidativo, o que pode ter efeitos favoráveis na bioenergética cerebral com o tempo (Cunha et al., 2018; Kious et al., 2019).

Doenças neurodegenerativas

Como muitas doenças neurológicas estão associadas com conteúdo reduzido de creatina cerebral, a suplementação com a creatina pode servir como uma contramedida terapêutica efetiva para diversas características de doenças. No entanto, pesquisas com populações humanas até o momento são confusas, com apenas poucos estudos mostrando alguns benefícios (Forbes et al., 2022). De maneira geral, a suplementação com creatina mostrou-se melhorar as medidas de massa muscular e óssea, a performance muscular e a tolerância em exercícios em jovens do sexo masculino que apresentam distrofia muscular de Duchenne e de Becker (Louis et al., 2003; Tarnopolsky et al., 2004). Em sobreviventes de derrames, a suplementação com creatina (0,1 g/kg/dia), durante 10 semanas em conjunto com treinos de

resistência supervisionados, melhorou a performance em caminhadas com o tempo (Butchart et al., 2022). Ao contrário, a creatina não melhorou significativamente certas características de doenças naqueles com Alzheimer ou Parkinson, Esclerose Múltipla ou Esclerose Lateral Amiotrófica (Forbes et al., 2022). Ensaio controlados randomizados em grande escala são necessários para determinar com maior certeza se a creatina, com ou sem treino de resistência, apresenta quaisquer efeitos benéficos em diversas doenças neurológicas.

APLICAÇÕES PRÁTICAS E RESUMO

A creatina é um auxílio ergogênico bem estabelecido que melhora as adaptações aos treinos de resistência, incluindo ganhos de massa muscular e performance. Além da musculatura esquelética, a combinação da suplementação com creatina e o treino de resistência mostrou-se melhorar marcadores minerais ósseos e de força, e reduzir marcadores de reabsorção óssea em populações clínicas e idosas. Além disso, a suplementação com creatina pode elevar os níveis cerebrais deste nutriente, deste modo, influenciando positivamente a função cognitiva, particularmente quando o cérebro está sob condições de estresse (como privação do sono, fadiga mental e hipóxia). Por fim, há pesquisas preliminares que mostram alguns efeitos benéficos da creatina em jovens do sexo masculino apresentando distrofia muscular e em sobreviventes de derrames, mas a creatina falha em beneficiar aqueles com doença de Alzheimer ou Parkinson, Esclerose Múltipla ou Esclerose Lateral Amiotrófica. De maneira geral, a creatina parece ser um dos suplementos mais eficazes e versáteis, com novos dados relatando que a creatina pode impactar no tecido ósseo e no cérebro.

Os pontos de vista expressos são dos autores, e não refletem necessariamente a posição ou políticas da PepsiCo, Inc.

REFERÊNCIAS

- Alosco, M.L., Y. Tripodis, B. Rowland, A.S. Chua, H. Liao, B. Martin, J. Jarnagin, C.E. Chaisson, O. Pasternak, S. Karmacharya, I.K. Koerte, R.C. Cantu, N.W. Kowall, A.C. McKee, M.E. Shenton, R. Greenwald, M. McClean, R.A. Stern, and A. Lin (2020). A magnetic resonance spectroscopy investigation in symptomatic former NFL players. *Brain Imag. Behav.* 14:1419–1429.
- Antonio, J., D.G. Candow, S.C. Forbes, B. Gualano, A.R. Jagim, R.B. Kreider, E.S. Rawson, A.E. Smith-Ryan, T.A. VanDusseldorp, D.S. Willoughby, and T.N. Ziegenfuss (2021). Common questions and misconceptions about creatine supplementation: What does the scientific evidence really show? *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 18:1–17.
- Bakian, A.V., R.S. Huber, L. Scholl, P.F. Renshaw, and D. Kondo (2020). Dietary creatine intake and depression risk among U.S. adults. *Transl. Psychiat.* 10:52.
- Bär, K.J., and V.Z. Markser (2013). Sport specificity of mental disorders: The issue of sport psychiatry. *Eur. Arch. Psychiat. Clin. Neurosci.* 263(Suppl. 2):205–210.
- Borchio, L., S.B. MacHek, and M. MacHado. (2020). Supplemental creatine monohydrate loading improves cognitive function in experienced mountain bikers. *J. Sports Med. Phys. Fit.* 60:1168–1170.
- Braissant, O., C. Bachmann, and H. Henry (2007). Expression and function of AGAT, GAMT and CT1 in the mammalian brain. *Sub-Cell. Biochem.* 46:67–81.
- Burke, R., A. Piñero, M. Coleman, A. Mohan, M. Sapuppo, F. Augustin, A.A. Aragon, D.G. Candow, S.C. Forbes, P. Swinton, and B.J. Schoenfeld (2023). The effects of creatine supplementation combined with resistance training on regional measures of muscle hypertrophy: A systematic review with meta-analysis. *Nutrients* 15:2116.
- Butchart, S., D.G. Candow, S.C. Forbes, C.S. Mang, J.J. Gordon, J. Ko, D. Deprez, P.D. Chilibeck, and D.S. Ditor (2022). Effects of creatine supplementation and progressive resistance training in stroke survivors. *Int. J. Exerc. Sci.* 15:1117–1132.
- Candow, D.G., J.P. Little, P.D. Chilibeck, S. Abeysekera, G.A. Zello, M. Kazachkov, S.M. Cornish, and P.H. Yu (2008). Low-dose creatine combined with protein during resistance training in older men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 40:1645–1652.

- Candow, D., P. Chilibeck, J. Gordon, and S. Kontulainen (2021a). Efficacy of creatine supplementation and resistance training on area and density of bone and muscle in older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 53:2388–2395.
- Candow, D.G., S.C. Forbes, B. Kirk, and G. Duque. (2021b). Current evidence and possible future applications of creatine supplementation for older adults. *Nutrients* 13:745.
- Candow, D.G., P.D. Chilibeck, S.C. Forbes, C.M. Fairman, B. Gualano, and H. Roschel. (2022a). Creatine supplementation for older adults: Focus on sarcopenia, osteoporosis, frailty and cachexia. *Bone* 162:116467.
- Candow, D.G., S.C. Forbes, M.D. Roberts, B.D. Roy, J. Antonio, A.E. Smith-Ryan, E.S. Rawson, B. Gualano, and H. Roschel (2022b). Creatine o'clock: Does timing of ingestion really influence muscle mass and performance? *Front. Sports Act. Living* 4:893714.
- Chilibeck, P.D., D.G. Candow, T. Landeryou, M. Kaviani, and L. Paus-Jenssen (2015). Effects of creatine and resistance training on bone health in postmenopausal women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 47:1587–1595.
- Chilibeck, P.D., M. Chrusch, K. Chad, S. Davison and D. Burke (2005). Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J. Nutr. Health Aging* 9:352–353.
- Chilibeck, P.D., M. Kaviani, D. Candow, and G.A. Zello (2017). Effect of creatine supplementation during resistance training on lean tissue mass and muscular strength in older adults: a meta-analysis. *Open Access J. Sports Med.* 8:213–226.
- Cook, C.J., B.T. Crewther, L.P. Kilduff, S. Drawer, and C.M. Gaviglio (2011). Skill execution and sleep deprivation: effects of acute caffeine or creatine supplementation - a randomized placebo-controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 8:2.
- Cornish, S., D. Candow, N. Jantz, P. Chilibeck, J. Little, S. Forbes, S. Abeysekara, and G. Zello (2009). Conjugated linoleic acid combined with creatine monohydrate and whey protein supplementation during strength training. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 19:79–96.
- Cox, G., I. Mujika, D. Tumilty, and L. Burke (2002). Acute creatine supplementation and performance during a field test simulating match play in elite female soccer players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 12:33–46.
- Cunha, M.P., F.L. Pazini, V. Lieberknecht, and A.L.S. Rodrigues (2018). Subchronic administration of creatine produces antidepressant-like effect by modulating hippocampal signaling pathway mediated by FND5/BDNF/Akt in mice. *J. Psychiat. Res.* 104:78–87.
- Dolan, E., B. Gualano, and E.S. Rawson (2019). Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur. J. Sport Sci.* 19:1–14.
- Faulkner, P., S.L. Paioni, P. Kozuharova, N. Orlov, D.J. Lythgoe, Y. Daniju, E. Morgenroth, H. Barker, and P. Allen (2021). Relationship between depression, prefrontal creatine and grey matter volume. *J. Psychopharmacol.* 35:1464–1472.
- Fernandes-Pires, G., and O. Braissant (2022). Current and potential new treatment strategies for creatine deficiency syndromes. *Mol. Genet. Metab.* 135:15–26.
- Forbes, S.C., D.G. Candow, S.M. Ostojic, M.D. Roberts, and P.D. Chilibeck (2021a). Meta-analysis examining the importance of creatine ingestion strategies on lean tissue mass and strength in older adults. *Nutrients* 13:1912.
- Forbes, S.C., J.R. Krentz, and D.G. Candow (2021b). Timing of creatine supplementation does not influence gains in unilateral muscle hypertrophy or strength from resistance training in young adults: a within-subject design. *J. Sports Med. Phys. Fit.* 61:1219– 1225.
- Forbes, S.C., D.M. Cordingley, S.M. Cornish, B. Gualano, H. Roschel, S.M. Ostojic, E.S. Rawson, B.D. Roy, K. Prokopicis, P. Giannos, and D.G. Candow (2022). Effects of creatine supplementation on brain function and health. *Nutrients* 14:921.
- Forbes, S.C., D.G. Candow, J.H.F. Neto, M.D. Kennedy, J.L. Forbes, M. Machado, M., E. Bustillo, J. Gomez-Lopez, A. Zapata, and J. Antonio (2023). Creatine supplementation and endurance performance: surges and sprints to win the race. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 20:2204071.
- Gerber, I., I. ap Gwynn, M. Alini, and T. Wallimann. (2005). Stimulatory effects of creatine on metabolic activity, differentiation and mineralization of primary osteoblast-like cells in monolayer and micromass cell cultures. *Eur. Cells Mater.* 10:8–22.
- Green, A., E. Hultman, I. Macdonald, D. Sewell, and P. Greenhaff (1996). Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am. J. Physiol.* 271:E821-826.
- Harris, R., K. Söderlund, and E. Hultman (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin. Sci.* 83:367–374.
- Hellem, T.L., Y.H. Sung, X.F. Shi, M.A. Pett, G. Latendresse, J. Morgan, R.S. Huber, D. Kuykendall, K.J. Lundberg, and P.F. Renshaw (2015). Creatine as a novel treatment for depression in females using methamphetamine: A pilot study. *J. Dual Diagn.* 11:189– 202.
- Hultman, E., K. Söderlund, J. Timmons, G. Cederblad, and P. Greenhaff (1996). Muscle creatine loading in men. *J. Appl. Physiol.* 81:232–237.
- Kaviani, M., K. Shaw, and P. Chilibeck (2020). Benefits of creatine supplementation for vegetarians compared to omnivorous athletes: A systematic review. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17:3041.
- Kessler, R.C., T.C. Wai, O. Demler, and E.E Walters (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiat.* 62:617–627.
- Kious, B.M., D.G. Kondo, and P.F. Renshaw (2019). Creatine for the treatment of depression. *Biomolecules* 9:406.
- Kirk, B., J. Feehan, G. Lombardi, and G. Duque (2020). Muscle, bone, and fat crosstalk: The biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr. Osteopor. Rep.* 18:388– 400.
- Kondo, D.G., L.N. Forrest, X. Shi, Y.H. Sung, T.L. Hellem, R.S. Huber, and P.F. Renshaw (2016). Creatine target engagement with brain bioenergetics: a dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression. *Amino Acids* 48:1941–1954.
- Kreider, R.B., D.S. Kalman, J. Antonio, T.N. Ziegenfuss, R. Wildman, R. Collins, D.G. Candow, S.M. Kleiner, A.L. Almada, and H.L. Lopez (2017). International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 14:18.
- Kreider, R.B., R. Jäger, and M. Purpura (2022). Bioavailability, efficacy, safety, and regulatory status of creatine and related compounds: A critical review. *Nutrients* 14:1035.
- Lobo, D.M., A.C. Tritto, L.R. da Silva, P.B. de Oliveira, F.B. Benatti, H. Roschel, B. Nieß, B. Gualano, and R.M.R. Pereira (2015). Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. *Exp. Gerontol.* 70:97–104.
- Louis, A., J. Lebacqz, J.R. Poortmans, M.C. Belpaire-Dethiou, J.P. Devogelaer, P. Van Hecke, F. Goubel, and M. Francaux (2003). Beneficial effects of creatine supplementation in dystrophic patients. *Muscle Nerve* 27:604–610.
- McCall, W., and A.M. Persky (2007). Pharmacokinetics of creatine. *Subcell. Biochem.* 46:261–273.
- McMorris, T., R.C. Harris, J. Swain, J. Corbett, K. Collard, R.J. Dyson, L. Dye, C. Hodgson, and N. Draper (2006). Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology* 185:93–103.
- McMorris, T., R.C. Harris, A.N. Howard, G. Langridge, B. Hall, J. Corbett, M. Dicks, and C. Hodgson (2007). Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiol. Behav.* 90:21–28.
- Mohebbi, H., N. Rahnama, M. Moghadassi, and K. Ranjbar (2012). Effect of creatine supplementation on sprint and skill performance in young soccer players. *Middle East J. Sci. Res.* 12:397–401.
- Newman, J., T. Pekari, and D. Van Wyck (2023). Neuroprotection and therapeutic implications of creatine supplementation for brain injury complications. *Med. J. US Army Med. Center Excellence* 2:31–38.
- Ostojic, S.M. (2022). Low tissue creatine: A therapeutic target in clinical nutrition. *Nutrients* 14:1230.
- Persky, A.M., G.A. Brazeau, and G. Hochhaus (2003). Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clin. Pharmacokinet.* 42:557–574.
- Prokopicis, K., P. Giannos, K.K. Triantafyllidis, K.S. Kechagias, S.C. Forbes, and D.G. Candow (2023a). Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 81:416–427.
- Prokopicis, K., P. Giannos, K.K. Triantafyllidis, K.S. Kechagias, S.C. Forbes, and D.G. Candow (2023b). Author's reply: Letter to the Editor: Double counting due to inadequate statistics leads to false-positive findings in "Effects of creatine supplementation on memory in healthy individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Nutr. Rev.* Online ahead of print.
- Sakellaris, G., M. Kotsiou, M. Tamiolaki, G. Kalostos, E. Tsapaki, M. Spanaki, M. Spilioti, G. Charissis, and A. Evangelou (2006). Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J. Trauma* 61:322–329.
- Sakellaris, G., G. Nasis, M. Kotsiou, M. Tamiolaki, G. Charissis, and A. Evangelou (2008). Prevention of traumatic headache, dizziness and fatigue with creatine administration. A pilot study. *Acta Paediat.* 97:31–34.

- Sales, L.P., A.J. Pinto, S.F. Rodrigues, J.C. Alvarenga, N. Gonçalves, M. Sampaio-Barros, F.B. Benatti, B. Gualano, and R.M. Rodrigues Pereira (2020). Creatine supplementation (3 g/d) and bone health in older women: A 2-year, randomized, placebo-controlled trial. *J. Gerontol.: Series A* 75:931–938.
- Steenge, G.R., E.J. Simpson, and P.L. Greenhaff (2000). Protein- and carbohydrate-induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *J. Appl. Physiol.* 89:1165– 1171.
- Stöckler, S., U. Holzbach, F. Hanefeld, I. Marquardt, G. Helms, T.M. Requir W. Hanicke, and J. Frahm (1994). Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediat. Res.* 36:409–413.
- Sullivan, P., J. Geiger, M. Mattson, and S. Scheff (2000). Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol.* 48:723–729.
- Syrotuik, D., and G. Bell (2004). Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *J. Strength Cond. Res.* 18:610– 617.
- Tarnopolsky, M.A., D.J. Mahoney, J. Vajsar, C. Rodriguez, T.J. Doherty, B.D. Roy, and D. Biggar (2004). Creatine monohydrate enhances strength and body composition in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 62:1771–1777.
- Turner, C.E., W.D. Byblow, and N.N. Gant (2015). Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J. Neurosci.* 35:1773–1780.
- Vagnozzi, R., S. Signoretti, R. Floris, S. Marziali, M. Manara, A.M. Amorini, A. Belli, V. Di Pietro, S. D'Urso, F.S. Pastore, G. Lazzarino, and B. Tavazzi (2013). Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *J. Head Trauma Rehabil.* 28:284–292.
- Van Cutsem, J., B. Roelands, B. Pluym, B. Tassignon, J. Verschueren, K. DePauw, and R. Meeusen (2020). Can creatine combat the mental fatigue-associated decrease in visuomotor skills? *Med. Sci. Sports Exerc.* 52:120–130.
- Walker, J. (1979). Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv. Enzymol. Related Areas Mol. Biol.* 50:177–242.
- Wyss, M., and R. Kaddurah-Daouk (2000). Creatine and creatinine metabolism. *Physiol. Rev.* 80:1107–1213.
- Yasuda, H., N. Shima, N. Nakagawa, S. Mochizuki, K. Yano, N. Fujise, Y. Sato, M. Goto, K. Yamaguchi, M. Kuriyama, T. Kanno, A. Murakami, E. Tsuda, T. Morinaga, and K. Higashio (1998). Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 139:1329–1337.