

O USO DE CREATINA PICO NÃO ALTERA A HOMEOSTASE GLICÊMICA E DIMINUI A INGESTÃO ALIMENTAR DE RATOSRoberto Carlos Vieira Junior¹Michel Barbosa de Araújo²Marcelo Costa Junior³Rodrigo Augusto Dalia³Fabrício Azevedo Voltarelli⁴**RESUMO**

O presente estudo verificou a homeostase glicêmica e as ingestões hídricas e alimentar de ratos alimentados ou não com dieta acrescida de creatina. Dez ratos Wistar machos foram submetidos ao ensaio tipo *cross-over* e alimentados com dieta acrescida de creatina em fase de saturação celular (pico) (AIN-93M + 13% de creatina) ou dieta padrão (AIN-93M). Peso corporal e ingestões hídrica e alimentar foram registrados cinco dias/semana; ao final de cada período de administração da creatina (10 dias) os animais realizaram o GTT e o ITT. A creatina em fase pico não alterou a homeostase glicêmica dos animais, aumentou a ingestão hídrica e diminuiu a ingestão alimentar. Estudos futuros são requeridos para verificar até que ponto a administração de creatina, em diferentes formas, altera de forma significativa o balanço hídrico, a osmolaridade intra e extracelular e, até mesmo, os mecanismos de sede, fome e saciedade, os quais são modulados pelo hipotálamo.

Palavras-chave: Creatina. Metabolismo dos Carboidratos. Ratos.

1-Universidade do Estado de Mato Grosso – UNEMAT, Cáceres – MT.

2-Universidade de São Paulo – USP, Ribeirão Preto – SP.

3-Universidade Estadual Paulista – UNESP, Rio Claro – SP.

4-Universidade Federal de Mato Grosso – UFMT, Cuiabá – MT.

ABSTRACT

The creatine peak administration do not alter glucose homeostasis and decreases food intake in rats

The present study verified glucose homeostasis as well as water and food intakes of rats fed in a diet adding creatine. Ten male Wistar rats were subjected to *cross-over* test and fed a diet added creatine in saturated phase cell (peak) (AIN-93M + 13% of creatine) or a standard diet (AIN-93M). Body weight and water and food intakes were recorded five days/week; at the end of each period of creatine administration (10 days) the animals performed GTT and ITT tests. The creatine administration in the phase peak did not alter glucose homeostasis, increased water intake and decreased food intake. Further studies are required in order to verify how the creatine administration in the phase peak may change the water balance, the intra and extracellular osmolality, and even the mechanisms of thirst, hunger and satiety, which are modulated by hypothalamus.

Key words: Creatine. Carbohydrate Metabolism. Rats.

E-mail dos autores:

rcvieirajr@gmail.com

mbujo@ig.com.br

marcelotmcosta@hotmail.com

rodrigodalia@yahoo.com.br

favoltarelli@ufmt.br

Endereço para correspondência:

Fabrício Azevedo Voltarelli.

Av. Fernando Corrêa da Costa, nº 2367.

Cidade Universitária, Bairro Boa Esperança.

Cuiabá - MT. CEP: 78.060-900.

INTRODUÇÃO

A creatina (ácido α -metil guanidino acético) é uma substância derivada dos aminoácidos arginina, glicina e metionina sendo sintetizadas nos rins, pâncreas e fígado, além disso, a mesma pode ser obtida por meio da alimentação, principalmente pela ingestão de carne vermelha e peixe, podendo atingir uma produção diária (aproximadamente 2g/dia) equivalente à taxa de fosforilação da creatina fosfato (Walker, 1979).

Ainda, cerca de 95% da creatina corporal encontra-se armazenada no tecido muscular esquelético sob a forma livre ou fosforilada, o que a torna um importante reservatório de energia para o mecanismo de contração muscular (Walker 1979; Mendes e Tirapegui, 1999).

Em um importante estudo realizado por Harris, Soderlund e Hultman (1992) verificou-se que houve um aumento de 20% nas concentrações de creatina muscular em indivíduos suplementados (20g/dia; cinco a sete dias), instigando, assim, diversas pesquisas dessa natureza.

O uso deste composto por praticantes de exercício físico é associado ao ganho de força e potência (Branch, 2003; Nissen, Sharp, 2003) e, também, à ativação de vias de sinalização relacionadas à hipertrofia muscular (Volek e colaboradores, 1999; Deldicque e colaboradores, 2005).

Efeito atribuído ao uso exógeno da creatina, recentemente relatado (Araújo, Mello, 2009) é que a mesma possui elevada capacidade antioxidante, sugerindo que sua administração promove atenuação dos efeitos adversos causados, principalmente, pelas espécies reativas de oxigênio (EROs).

A ação antioxidante da creatina se dá por meio de diferentes mecanismos, tais como estabilização de membranas celulares e melhora na capacidade energética da célula, também conhecidos como mecanismos indiretos (Wyss, Schulze, 2002) ainda, pela ação de propriedades antioxidantes diretas, como por exemplo, o aumento na atividade de enzima antioxidante (Lawler e colaboradores, 2002).

São raros os estudos os quais verificaram a administração de creatina associada a possíveis alterações no metabolismo/homeostase da glicose; no

entanto, os poucos trabalhos que existem apresentam controvérsias.

Rooney e colaboradores, (2002) observaram, em ratos administrados com creatina durante oito semanas, que houve aumentos tanto na insulinemia como na glicemia, o que caracteriza alteração na homeostase glicêmica desses animais se comparados ao grupo controle.

Por outro lado, Gualano e colaboradores, (2008) em um estudo realizado com seres humanos, relataram que não houve alterações significativas tanto na insulinemia quanto no índice HOMA (índice utilizado para determinação da sensibilidade à insulina) quando comparados indivíduos administrados e não administrados com creatina durante 12 semanas e submetidos ao treinamento físico de corrida correspondente à 70% do VO_{2pico} determinado em teste incremental, sugerindo, dessa forma, que a administração de creatina, associada ao treinamento físico, não exerceu influência sobre a sensibilidade à insulina.

Os estudos existentes em relação à creatina (Rooney e colaboradores, 2002; Gualano e colaboradores, 2008) como supracitado, abordam somente o seu uso em concentrações normais (~5%). Há escassez de estudos acerca da administração dessa substância na fase pico (ou saturação), a qual é normalmente utilizada na primeira semana de consumo (~13%) com o intuito de promover elevação nas concentrações de creatina muscular.

A hipótese do presente estudo é que o uso da creatina na fase pico exerce efeito sobre a homeostase glicêmica de ratos sedentários, devido à sua interação fisiológica com os mecanismos de ação da insulina.

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi verificar a homeostase glicêmica e ingestões hídricas e alimentar de ratos alimentados ou não com dieta acrescida de creatina.

MATERIAIS E MÉTODOS

Animais

Foram utilizados 10 ratos da linhagem Wistar com 100 dias de idade (d/i) (início do experimento), com livre acesso à água e ao alimento. Os animais foram mantidos em gaiolas coletivas de polietileno, medindo 37,0 x 31,0 x 16,0cm, (cinco animais por gaiola) sob

condições de temperatura (22°C) e ciclo claro/escuro (12h / 12h) adequados.

Ainda, o presente trabalho foi previamente submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade de Taubaté - UNITAU, Estado de São Paulo, Brasil (registro CEEA / UNITAU n° 018/08).

Até que completassem a idade desejada, os animais foram alimentados com dieta comercial para roedores (NUVLAB®); posteriormente, os animais foram divididos em dois grupos, no qual cinco ratos foram alimentados durante 10 dias com dieta balanceada (AIN-93M) (Reeves; Nielsen; Fahey, 1993) acrescida de 13% de creatina monoidratada (AllChemistry, São Paulo, SP,

Brasil), e os outros cinco ratos foram alimentados apenas com a dieta padrão (AIN-93M) (Reeves, Nielsen, Fahey, 1993).

Feito isso, foram realizadas as análises propostas e as ofertas das dietas foram invertidas. Tal fato caracteriza o ensaio tipo *cross-over*. Dessa forma, ao final do experimento, existiam dois grupos, sendo:

Dieta Creatina (C): período em que os animais foram alimentados com dieta acrescida de 13% de creatina

Dieta Padrão (P): período em que os animais foram alimentados com dieta padrão, a composição detalhada da dieta é descrita na tabela 1.

Tabela 1 - Composição das dietas.

Componentes	AIN-93M* (g_kg ⁻¹)	Acrescida de 13% creatina** (g_kg ⁻¹)
Creatina	0	130
Amido	464	334
Caseína (85% proteína)	141,17	141,17
Dextrina	155	155
Sacarose	100	100
Óleo de soja	40	40
Fibras	50	50
Mix de minerais	35	35
Mix de vitaminas	10	10
L-cistina	1,8	1,8
Bitartarato de colina	2,5	2,5

Legendas: * Instituto Americano de Nutrição (AIN-93M) (Reeves, Nielsen, Fahey, 1993). ** Dieta pico de creatina adaptada de Demenice e colaboradores, (2009) e de acordo com Hultman e colaboradores, (1996) e Vandenbergue e colaboradores, (1997).

Avaliações gerais

Todos os animais tiveram peso corporal e ingestões alimentar e hídrica registradas de segunda a sexta feira; tais resultados foram analisados por meio do cálculo das áreas sob as curvas dessas variáveis ao longo de todo o experimento pelo método trapezoidal – software ORIGIN® 6.0 (Mathews e colaboradores, 1990).

Teste de Tolerância à Insulina (ITT)

O ITT foi realizado ao final da administração das dietas. As coletas das amostras sanguíneas foram realizadas por meio de uma pequena secção na extremidade da cauda dos ratos.

Foram coletados 25µl de sangue por meio de capilares de vidro heparinizados e calibrados para tal quantidade. As amostras foram colocadas em tubos tipo *eppendorf*® juntamente com 200µl de solução de ácido tricloroacético (TCA) a 4%, levemente agitadas e reservadas em recipiente com gelo.

A solução de insulina (150mU.100g⁻¹ de peso do animal) foi administrada via intraperitoneal, em seringa estéril e descartável (BD Plastipak®) de 3ml.

A primeira coleta sanguínea foi realizada antes da administração de insulina (basal), sendo as próximas realizadas nos tempos 5, 10, 15, 20, 25 e 30 minutos após a administração da insulina.

Todas as amostras obtidas foram agitadas em centrífuga por cinco minutos a

3000 XRPM a -4°C . Feito isso, $20\mu\text{l}$ de sobrenadante foram analisados por meio do método de glicose-oxidase (kit comercial Laborlab®, Guarulhos – SP, Brasil) em $200\mu\text{l}$ de reativo.

A razão da constante de decaimento (coeficiente angular) da glicose (KITT) foi calculada por meio da fórmula $0,693 / (T_{1/2})$, sendo $T_{1/2}$ o tempo necessário para reduzir a glicemia basal à metade. O $T_{1/2}$ da glicose sérica foi calculado a partir da inclinação da curva de decaimento da glicose durante sua fase linear (Bonora e colaboradores, 1989).

Teste de Tolerância a Glicose (GTT)

O GTT foi realizado 48 horas após o ITT. Os ratos foram submetidos a um período de 12 horas de jejum. As coletas das amostras sanguíneas foram realizadas por meio de uma pequena secção na extremidade da cauda dos animais. Foram coletados $25\mu\text{l}$ de sangue por meio de capilares de vidro heparinizados e calibrados para tal quantidade.

As amostras foram colocadas em tubos *ependorf*® com $200\mu\text{l}$ de solução de ácido tricloroacético (TCA) a 4%, levemente agitadas e reservadas em recipiente com gelo. Uma primeira coleta de sangue foi realizada para determinação da concentração da glicemia basal.

Após isso, solução de glicose a 80% ($2\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ de peso) foi administrada aos ratos através de sonda gástrica de polietileno. Amostras de sangue foram coletadas após 30, 60 e 120 minutos, visando à determinação das concentrações de glicose.

Todas as amostras obtidas foram agitadas e centrifugadas por cinco minutos a 3000 X RPM a -4°C . Após isso, $20\mu\text{l}$ de sobrenadante foram analisados através do método de glicose-oxidase (kit comercial Laborlab® – Guarulhos – SP – BR) em $200\mu\text{l}$ de reativo. Os resultados foram analisados via determinação das áreas sob as curvas glicêmicas durante o teste pelo método trapezoidal (software ORIGIN® 6.0) (Matheus e colaboradores, 1990).

Procedimento Estatístico

A análise dos resultados foi procedida com o auxílio do *software GraphPad Prism® 5, versão for Windows 5.0*. Todos os resultados foram submetidos ao teste de normalidade de Shapiro-Wilks, para constatar a necessidade da utilização de estatística paramétrica. Sendo os dados paramétricos, os resultados foram apresentados como Média \pm Desvio Padrão e posteriormente, conduziu-se o teste de Wilcoxon para verificar a diferença entre as médias. Para todas as análises, o nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

RESULTADOS

Ao final do experimento, verificamos que não houve diferença no que diz respeito ao ganho de peso (g) dos animais ($C = 7,4 \pm 6,0$; $P = 11,2 \pm 8,1$; $p = 0,3259$).

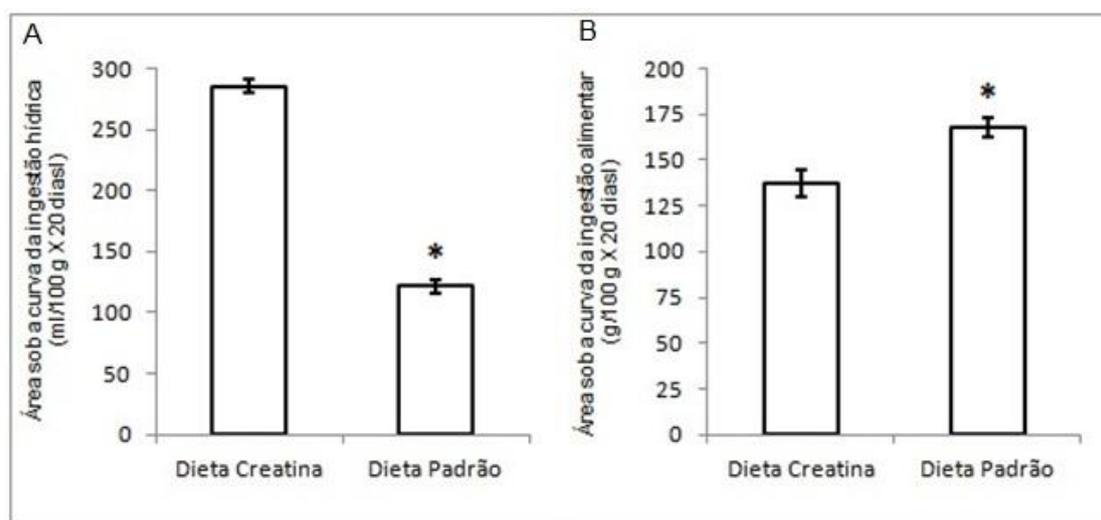
Ao realizar o cálculo de área sob a curva da ingestão hídrica ($\text{ml}/100\text{g} \times 20$ dias) (Figura 1A), observamos que os animais, no período C, apresentaram maior área de consumo hídrico quando comparados aos animais durante o período P ($C = 285,7 \pm 5,4 > P = 121,4 \pm 5,1$; $p = 0,0048$).

O valor médio da área sob a curva da ingestão alimentar ($\text{g}/100\text{g} \times 20$ dias) foi maior durante o período P ($C = 137,1 \pm 7,7 < P = 167,8 \pm 5,6$; $p = 0,0165$) (Figura 1B).

A Figura 2A denota a média dos valores da concentração de glicose (mg/dL) em cada ponto de coleta realizada durante o GTT. Nenhum dos pontos apresentou diferença significativa entre as diferentes dietas.

Os valores médios de glicemia no período P em T0, T30, T60 e T120 foram 83 ± 12 , 116 ± 9 , 116 ± 9 e 113 ± 12 respectivamente; e no período C foram 75 ± 12 , 121 ± 14 , 126 ± 21 e 116 ± 16 respectivamente para cada tempo.

Na Figura 2B, observamos que os valores da área sob a curva glicêmica ($\text{mg}/\text{dL} \times 120$ min) foram mais elevados no período C ($C = 139445$, $P = 133449$), porém não apresentou significância estatística ($p = 0,3632$).



Legenda: * $p < 0,05$.

Figura 1 - Comparação da área sob a curva da ingestão hídrica (A); e área sob a curva da ingestão alimentar (B) dos ratos alimentados ou não com dieta creatina

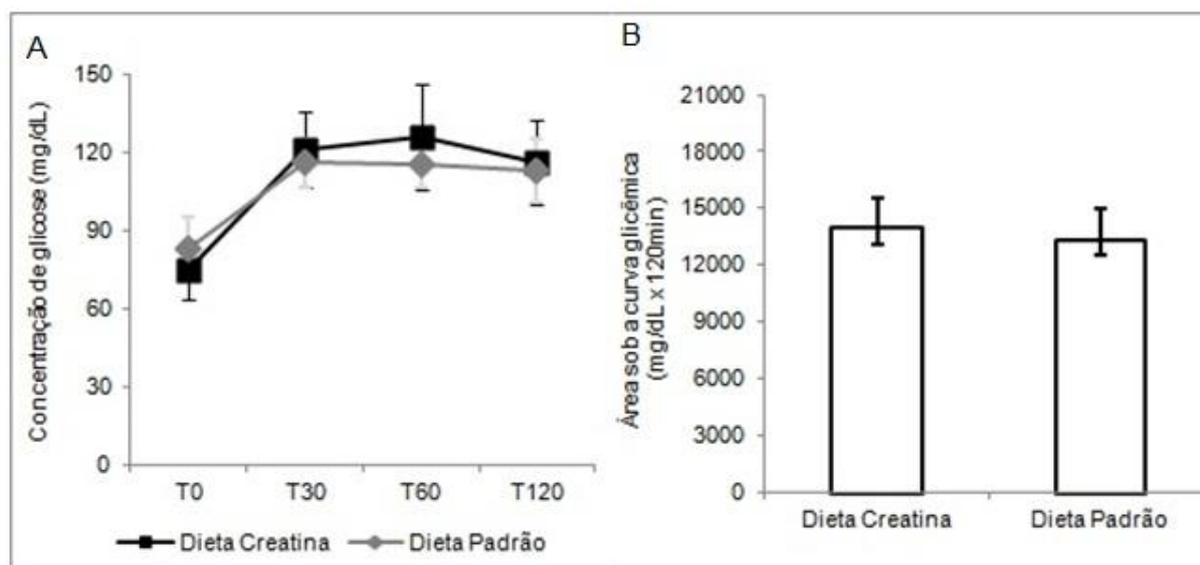


Figura 2 - Concentração de glicose durante o teste de tolerância a glicose (GTT) em cada um dos pontos de coleta (A); e calculo de área sob a curva glicêmica dos animais após o teste de GTT (B).

Os valores médios referentes às concentrações de glicose (mg/dL) nos períodos P e C, durante o teste do ITT, encontram-se na Figura 3A.

Durante o consumo de creatina nos tempos T0, T5, T10, T15, T20, T25 e T30, no período P os valores encontrados foram 83 ± 5 , 98 ± 14 , 94 ± 8 , 85 ± 6 , 75 ± 6 , 72 ± 6 e 69 ± 9 , respectivamente; já no período C os valores

obtidos foram 84 ± 7 , 97 ± 15 , 92 ± 13 , 75 ± 7 , 73 ± 8 , 67 ± 9 e 61 ± 7 respectivamente; em nenhum dos pontos de coleta houve diferença significativa.

A Figura 3B mostra os valores médios referentes à taxa de remoção da glicose (K_{it} ; %/min) dos animais; não foi observada diferença estatística entre os períodos (C= $2,8 \pm 1,0$; P= $2,0 \pm 0,8$; $p=0,1114$).

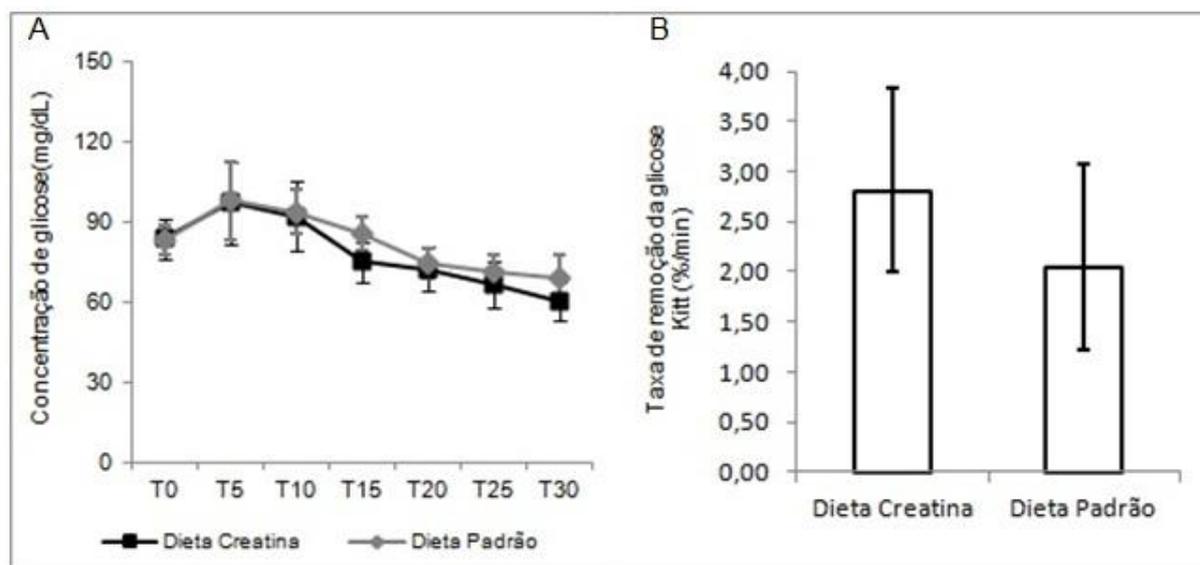


Figura 3 - Concentração de glicose durante o teste de tolerância a insulina (ITT) em cada um dos pontos de coleta (A); e cálculo da taxa de remoção da glicose dos animais após o teste de ITT (B).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram que a administração de creatina em fase pico aumentou a ingestão hídrica dos animais e, ainda, diminuiu a ingestão alimentar; por outro lado, não alterou a homeostase glicêmica dos ratos.

De acordo com Hutman e colaboradores, (1996) e Vandenbergue e colaboradores, (1997) a administração de creatina deve ser ofertada em duas fases, com o intuito de promover sobrecarga dessa substância no organismo.

Essas fases são divididas, primeiramente, em fase de pico e, posteriormente, em uma segunda fase, esta denominada de manutenção.

A fase de pico é caracterizada pela oferta de 13% de creatina, com duração de cinco a dez dias, e tem o intuito de promover um aumento progressivo deste composto no organismo.

Na fase de manutenção, oferta-se 2% de creatina pelo restante do período planejado. O foco principal de nosso trabalho foi verificar se a fase de pico de oferta da creatina, durante dez dias, poderia causar alguma alteração no metabolismo glicídico de ratos. Ressaltamos que pelo fato de a creatina ter sido administrada diretamente na dieta aos animais, os mesmos a ingeriram diariamente até o final do experimento.

Por mais que os primeiros achados fisiológicos associados ao consumo de creatina estejam relacionados aos aumentos tanto no volume total de água corpórea quanto no peso corporal total (Volek e colaboradores, 1999) a média de ganho de peso corporal dos animais durante a dieta creatina não se revelou diferente se comparados ao período de dieta padrão.

Tal resultado pode ser devido, pelo menos em parte, à idade dos ratos, os quais estavam com 100 dias de idade nos momentos de intervenção, sendo estes considerados animais adultos jovens; nessa fase da vida, alterações significativas no peso corporal de ratos *Wistar* não são comumente observadas, independente do tipo de dieta administrada.

Devido ao caráter não-invasivo de nosso estudo, não foram realizadas avaliações para analisar a composição corporal dos animais (ex. composição química da carcaça, peso dos diferentes tecidos adiposos), a qual nos forneceria informações quanto ao percentual de gordura e a quantidade de água corporal; ambos são influenciadores do peso corporal real dos animais.

Ainda, observamos que a ingestão hídrica foi maior no período de consumo da creatina, o mesmo ocorreu no estudo realizado por Volek e colaboradores, (1999).

Este aumento na ingestão hídrica pode ser atribuído, ao menos em parte, à

alteração bem como a um aumento da osmolaridade extracelular possivelmente causada pelo consumo da dieta de creatina pico em especial numa concentração de 13% a qual foi utilizada no presente estudo.

Berneis e colaboradores, (1999) submeteram homens jovens e saudáveis a condições de hiperosmolaridade celular, e observaram que nestas condições houve aumento na síntese de proteínas quando comparados a situação de hipoosmolaridade.

Esse aumento os autores atribuem ao "inchaço celular" promovido pelo meio extracelular hiperosmótico.

Em relação ao consumo alimentar, observamos que os ratos, quando alimentados com dieta à base de creatina, apresentaram um menor consumo da quantidade de ração. Possivelmente, isso pode ter ocorrido devido a alterações hipotalâmicas desencadeadas pelo maior consumo hídrico, o que pode ter causado comprometimento da capacidade gástrica dos animais.

Alguns estudos relataram que compostos como a creatina foram capazes de estimular, moderadamente, a célula beta pancreática a sintetizarem e secretarem insulina, *in vivo* e *in vitro* (Rooney e colaboradores, 2002; Alsever, Georg, Sussman, 1970).

No entanto, ainda não foi demonstrado se a dieta creatina em sua fase pico pode promover alterações na homeostase glicêmica de ratos, sendo o presente estudo o primeiro a relatar tais resultados.

Em um estudo realizado por Op'tEijnde e colaboradores, (2001) 22 voluntários jovens e saudáveis foram submetidos à imobilização da perna com gesso durante duas semanas, sendo que a metade deles recebeu creatina monoidratada e a outra metade placebo; o intuito foi verificar o efeito da creatina sobre a captação de glicose sob essas condições.

Nesse estudo, foi verificado que o grupo placebo apresentou menor expressão (-20%) de GLUT-4 (principal carreador de glicose para o interior da célula) quando comparado com o grupo que consumiu creatina. Tal resultado denotou que, mesmo com a imobilização do membro, a creatina foi capaz de, no mínimo, evitar a diminuição na expressão do transportador supracitado.

Além disso, mostrou que a captação de glicose não se deve primordialmente à

ação da insulina, mas também por meio de mecanismos insulino-independentes.

No presente estudo, ao analisarmos os resultados referentes ao teste de tolerância a glicose (GTT), nós verificamos que não houve diferença significativa em nenhum dos pontos de coleta durante o teste tampouco após a realização do cálculo de área sob a curva glicêmica dos animais.

Corroborando com nossos achados, Newman e colaboradores, (2003) suplementaram creatina em oito homens durante cinco dias, com carga de saturação (20g.d⁻¹), e mais 28 dias (3g.d⁻¹) com carga de manutenção, demonstrando que a administração de creatina não alterou tanto a tolerância à glicose como a sensibilidade à insulina em homens saudáveis.

Recentemente, Costallat e colaboradores, (2007) verificaram a homeostase glicêmica de ratos suplementados com creatina (0,4g de creatina para 30mL de água por rato/ dia) durante quatro semanas.

Nesse estudo, após a realização do ITT, observou-se intolerância a glicose na terceira e quarta semanas de experimento. Nossos resultados referentes aos valores de glicemia durante o ITT apontaram que não houve diferença significativa entre os períodos de consumo da dieta, ressaltando que os nossos animais ingeriram a dieta diretamente na ração, durante 10 dias, e continha 13% de creatina (creatina pico), diferentemente do estudo de Costallat e colaboradores, (2007).

Em nosso trabalho, efetuamos a análise individual de cada um dos pontos durante o ITT e não encontramos diferença estatisticamente significativa quando os períodos foram comparados; o mesmo ocorreu quando calculamos o KITT (razão da constante de decaimento da glicose).

De forma hipotética, a diferença entre os protocolos (tempo e forma de administração) podem ter colaborado para a discrepância entre os nossos resultados e de Costallat e colaboradores, (2007).

Estudos futuros são requeridos para verificar até que ponto a administração de creatina, em suas diversas formas, pode alterar de forma significativa o balanço hídrico, a osmolaridade intra e extracelular e, até mesmo, os mecanismos de sede, fome e saciedade, os quais são modulados pelo hipotálamo. Ainda, faz-se necessário esclarecer se a creatina pode ou não

influenciar os mecanismos de captação de glicose, como por exemplo, a translocação de GLUT-4.

CONCLUSÃO

Podemos concluir que a administração de creatina em fase pico não alterou a homeostase glicêmica de ratos, mas estimulou os mesmos a aumentarem a ingestão de água e, ainda, a diminuírem a ingestão alimentar.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Laboratório de Nutrição, Metabolismo e Exercício - LANUMEX – do Departamento de Educação Física da UNESP, Campus de Rio Claro-SP, pelo suporte técnico. Agradecemos especialmente a Prof^a Dr^a Maria Alice Rostom de Mello, coordenadora do laboratório supracitado, que gentilmente permitiu o desenvolvimento do presente estudo.

REFERÊNCIAS

1-Elsever, R. N.; Gerog, R. H.; Sussaman, K. E. Stimulation of insulin secretion by guanidine acetic acid and other guanidine derivatives. *Endocrinology*, Stanford. Vol. 86. Núm.. 2. p. 332-336. 1970.

2-Araújo, M. B.; Mello, M. A. R. Exercício, estresse oxidativo e suplementação com creatina. *Revista Brasileira de Nutrição Esportiva*. São Paulo. Vol. 3. Núm. 15. p. 264-272. 2009.

3-Berneis, K.; e colaboradores. Effects of hyper and hypoosmolality on whole body protein and glucose kinetics in humans. *The American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism*. Bethesda. Vol. 276. Núm. 1. p. E188-E195. 1999.

4-Bonora, E.; e colaboradores. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance tests with euglycemic and hyperglycemic glucose clamp studies. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Stanford. Vol. 68. Núm. 2. p. 374-378. 1989.

5-Brach, J. D. Effect of creatine supplementation on body composition and

performance: a meta-analysis. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*. Champaign. Vol. 13. Núm. 2. p. 198-226. 2003.

6-Costallat, B. L.; e colaboradores. Resistência à insulina com a suplementação de creatina em animais de experimentação. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. Vol. 13. Núm. 1. p. 22-26. 2007.

7-Deldicque, L.; e colaboradores. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Hagerstown. Vol. 37. Núm. 5. p. 731-736. 2005.

8-Deminice, R.; e colaboradores. Effects of creatine supplementation on homocysteine levels and lipid peroxidation in rats. *British Journal of Nutrition*. Cambridge. Vol. 102. Núm. 1. p. 110-116. 2009.

9-Gualano, B.; e colaboradores. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*, Wien. Vol. 34. Núm. 2. p.245-250. 2008.

10-Harris, R.C.; Söderlund, K.; Hultman, E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical Science*. London. Vol. 83. Núm. 3. p.367-374. 1992.

11-Hultman, E.; e colaboradores. Muscle creatine loading in man. *Journal of Applied Physiology*. Bethesda. Vol. 81. Núm. 1. p. 232-237. 1996.

12-Lawler, J.M.; e colaboradores. Direct Antioxidant Properties of Creatine. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Salt Lake City. Vol. 290. Núm.1. p.47-52. 2002.

13-Mathews, J.N.; e colaboradores. Analysis of serial measurements in medical research. *British Medical Journal*. London. Vol. 300. Núm. 6719. p. 230-235. 1990.

14-Mendes, R.R.; Tirapegui, J. Considerações sobre o exercício físico, creatina e nutrição. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*. Vol. 35. Núm. 2. p. 196-209. 1999.

15-Newman, J.E.; e colaboradores. Effect of creatine ingestion on glucose tolerance and insulin sensitivity in men. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Hagerstown. Vol. 35. Núm. 1. p. 69-74. 2003.

Washington. Vol. 112. Núm. 2. p. 243-260. 2002.

16-Nissen, S.L.; Sharp, R.L. Effect of dietary supplements on lean mass and strength gains with resistance exercise: a meta-analysis. *Journal of Applied Physiology*. Bethesda. Vol. 94. Núm. 2. p. 651-659. 2003.

Recebido para publicação em 25/03/2014
Aceito em 23/06/2014

17-Op'Teijnde, B.; e colaboradores. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes*. Alexandria. Vol. 50. Núm. 1. p. 18-23. 2001.

18-Reeves, P.G.; Nielsen, F.H.; Fahey, G.C.JR. AIN-93 purified diets for laboratory rodents: final report of the American Institute of Nutrition ad hoc writing committee on the reformulation of the AIN-76A rodent diet. *The Journal of Nutrition*. Bethesda. Vol. 123. Núm. 11. p. 1939-1951. 1993.

19-Rooney, K.; e colaboradores. Creatine supplementation alters insulin secretion and glucose homeostasis in vivo. *Metabolism: clinical and experimental*. Baltimore. Vol. 51. Núm. 4. p.518-522. 2002.

20-Vandenberghe, K.; e colaboradores. Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training. *Journal of Applied Physiology*. Bethesda. Vol. 83. Núm. 6. p. 2055-2063. 1997.

21-Volek, J. S.; e colaboradores. Performance and musclefiberadaptations to creatinesupplementation and heavyresistance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. Hagerstown. Vol. 31. Núm. 8. p. 1147-1156. 1999.

22-Walker, J. B. Creatine: Biosynthesis, Regulation and Function. *Advances Enzymology and Related Áreas of Molecular Biology*. Baldwin. Vol. 50. p. 177-242. 1979.

23-Wyss M.; Schulze, A. Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? *Neuroscience*.