



## SUPLEMENTACIÓN CON CREATINA: NUEVOS HALLAZGOS Y PERSPECTIVAS EN LA SALUD ÓSEA Y CEREBRAL

Darren G. Candow, Ph.D.,<sup>1</sup> Scott C. Forbes, Ph.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Kinesiología y Estudios de la Salud, Universidad de Regina, Saskatchewan, Canadá

<sup>2</sup>Departamento de Estudios de Educación Física, Brandon University, Brandon MB, Canadá

### PUNTOS CLAVE

- La creatina es un suplemento dietético eficaz para mejorar la masa muscular y el rendimiento (es decir, fuerza, resistencia, potencia) cuando se combina con un programa de entrenamiento de fuerza.
- La creatina puede aumentar la actividad de los osteoblastos (células implicadas en el proceso de formación del hueso), reducir la resorción ósea (pérdida), y cuando se combina con el entrenamiento de fuerza puede aumentar la interacción músculo-hueso.
- Hay algunos estudios en poblaciones clínicas y en proceso de envejecimiento que muestran efectos positivos de la combinación de creatina y entrenamiento de fuerza en medidas de contenido mineral óseo y fuerza en comparación con placebo.
- La suplementación con creatina puede aumentar los niveles de creatina cerebral, las medidas de la función cognitiva (por ejemplo, memoria, velocidad de procesamiento y función ejecutiva) y la ejecución de habilidades deportivas. Estos efectos parecen ser más fuertes cuando el cerebro está estresado (por ejemplo, privación de sueño, fatiga mental o hipoxia) y con dosis más altas de creatina ( $\geq 10$  g/día).
- Los datos preliminares sugieren que la creatina tiene cierta capacidad para mejorar la recuperación después de una lesión cerebral traumática en adultos jóvenes (conmoción cerebral) y disminuir los síntomas de depresión en las poblaciones clínicas.
- Hay datos limitados que evalúan los efectos de la creatina en enfermedades neurológicas. Algunos estudios han demostrado efectos beneficiosos en hombres jóvenes con distrofia muscular y en sobrevivientes de accidente cerebrovascular, aunque actualmente no hay evidencia para indicar que la creatina tenga beneficios significativamente en aquellos con Alzheimer, Parkinsons, Esclerosis Múltiple, o Enfermedad de Esclerosis Lateral Amiotrófica.

### INTRODUCCIÓN

Uno de los suplementos dietéticos más investigados y eficaces es el monohidrato de creatina (Antonio et al., 2021). La creatina es una molécula que contiene nitrógeno derivado sintetizado endógenamente en el hígado y el cerebro a partir de reacciones que involucran a los aminoácidos arginina, glicina y metionina (Wyss & Kaddurah-Daouk, 2000). Por lo tanto, la creatina es técnicamente considerada un nutriente no esencial (Persky et al., 2003). Más allá de la síntesis endógena, se puede obtener creatina en la dieta de productos alimenticios tales como la carne roja y mariscos (es decir, ~5 g de creatina por 1 kg de carne) (Persky et al., 2003) o a través del consumo de productos de fabricación comercial que contengan creatina (Kreider et al., 2022). Tras la ingestión y liberación del hígado, la creatina entra en la circulación sistémica y gana entrada en tejidos con alta demanda energética, principalmente en el músculo esquelético, a través de un transportador específico de creatina (Persky et al., 2003). En el cuerpo humano, casi la totalidad de la creatina (~95%) se almacena en el músculo esquelético (Kreider et al., 2017), siendo el resto almacenado en otros tejidos como hueso y cerebro (Walker, 1979). Dentro de la célula, aproximadamente el 66% de la creatina se une al fosfato y se almacena como fosfocreatina (PCr) (Persky et al., 2003), que puede combinarse con adenosin difosfato (ADP) para resintetizar rápidamente el adenosin trifosfato (ATP) durante y después de las contracciones musculares (McCall & Persky, 2007). Por lo tanto, el aumento de las reservas de creatina intramuscular probablemente aumentaría el metabolismo del fosfato de alta energía y la capacidad de entrenamiento físico (Kaviani et al., 2020; Kreider et al., 2017). El contenido total de creatina intramuscular equivale a ~120 mmol/kg de masa muscular seca para el omnívoro promedio,

que probablemente se reduce en veganos o vegetarianos (Kaviani et al., 2020) y poblaciones de edad avanzada (Chilibeck et al., 2017; Kreider et al., 2022). La suplementación con creatina aumenta aún más las reservas de creatina intramuscular en ~20-40% (Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996) e influye en la cinética de proteínas y calcio, factores reguladores miogénicos, células satélite, factores de crecimiento, estrés oxidativo e inflamación (Chilibeck et al., 2017). Estos mecanismos ayudan a explicar la plétora de la investigación que muestra mejoras en las medidas de la masa muscular y rendimiento (es decir, fuerza, resistencia, potencia) en jóvenes y poblaciones de adultos mayores después de suplementar con creatina (Burke et al., 2023; Candow et al., 2021a, b, 2022a; Forbes et al., 2021a, 2023; Kreider et al., 2017, 2022). Estudios relevantes en la década de 1990 por el Dr. Roger Harris y el Dr. Eric Hultman establecieron estrategias eficaces de consumo de creatina para aumentar las reservas de creatina intramuscular. Colectivamente, ingerir 20-30 g de creatina (es decir, carga de creatina; 4-6 x 5 g durante todo el día) por  $\geq 4$  días (Harris et al., 1992) o 3 g/día de creatina durante 28 días (Hultman et al., 1996) aumentó las reservas totales de creatina muscular en ~20%. Después del cese de la suplementación con creatina, tomó hasta 30 días para que las reservas elevadas de creatina volvieran a los niveles previos a la suplementación (Harris et al., 1992; Hultman et al., 1996). Es importante señalar que la "capacidad de respuesta" a la suplementación con creatina está dictada principalmente por los niveles iniciales de creatina intramuscular (Harris et al., 1992; Syrotuik & Bell, 2004). Aquellos con menores reservas de creatina intramuscular (es decir, veganos, vegetarianos) responderán más favorablemente (es decir, mayores aumentos en los niveles musculares) en comparación con aquellos con mayores reservas iniciales de creatina (es decir, omnívoros) (Kaviani et al.,

2020). Además, hay algunas estrategias basadas en la evidencia que mejoran la absorción de creatina en el músculo esquelético. Por ejemplo, la creatina podría ser consumida con carbohidratos de alto índice glicémico y/o proteína (Steenge et al., 2000), los cuales estimulan la liberación de insulina y aumentan la retención de creatina en el músculo (Green et al., 1996). Además, el consumo de creatina en la proximidad al ejercicio parece mejorar la absorción de creatina, posiblemente por medio de la estimulación muscular de la cinética de transporte de creatina (Persky et al., 2003). Sin embargo, no hay evidencia de que el momento de la suplementación con creatina influya en las adaptaciones fisiológicas al entrenamiento de fuerza (Candow et al., 2022b; Forbes et al., 2021b).

Además de los efectos bien establecidos de la suplementación con creatina en el músculo esquelético, se está acumulando investigación que muestra que la creatina puede tener algunos efectos favorables sobre el tejido óseo y el cerebro. Estos hallazgos podrían tener importancia clínica para las poblaciones en riesgo de pérdida ósea acelerada, enfermedades neurológicas y lesión cerebral. El propósito de este artículo de Sports Science Exchange es destacar evidencia que examina la eficacia de la suplementación con creatina sobre la biología de los huesos, así como la salud y la función del cerebro en diversas poblaciones.

## CREATINA Y HUESO

Hay un creciente cuerpo de investigación que muestra algunos efectos beneficiosos de la suplementación con creatina en mediciones de biología ósea (tanto en la perspectiva de preservación como de formación ósea) a través de una variedad de poblaciones humanas. En dos estudios en los que participaron jóvenes con distrofia (una condición que conduce a la pérdida ósea acelerada), la suplementación con creatina (3-5 g/día) durante 3-4 meses disminuyó la excreción urinaria de N-telopéptido de enlaces cruzados del colágeno óseo de tipo I (NTx), un índice de resorción ósea en un 19-33% en comparación con el placebo (Louis et al., 2003; Tarnopolsky et al., 2004). Hay pruebas adicionales de que la suplementación con creatina (~9 g/día) durante 5-10 semanas de entrenamiento de fuerza redujo significativamente la liberación de NTx en jóvenes sanos (Cornish et al., 2009) y adultos mayores (Candow et al., 2008). En cuanto a los mecanismos de acción, la creatina aumenta la actividad de las células osteoblásticas (Gerber et al., 2005), que aumenta su producción de osteoprotegerina, una citoquina que inhibe la diferenciación de las células osteoclasticas implicadas en el proceso de resorción ósea (Yasuda et al., 1998). Algunos estudios han demostrado que la suplementación con creatina (8-10 g/día) y entrenamiento de fuerza (12-52 semanas) aumenta el contenido mineral óseo de las extremidades superiores (Chilibeck et al., 2005), el área ósea total de las extremidades inferiores (Candow et al., 2021a) y la anchura subperiosteal del eje femoral (un indicador de la fuerza de flexión del hueso) y disminuye la tasa de pérdida de densidad mineral ósea en adultos mayores (Chilibeck y otros, 2015). Estos resultados pueden ser dependientes del ejercicio, ya que solo la suplementación con creatina (sin estímulo del ejercicio) falla en producir beneficios óseos similares en adultos mayores (Lobo et al., 2015; Sales et al., 2020). Potencialmente, el mayor acrecentamiento

muscular por la suplementación con creatina y entrenamiento de fuerza puede actuar como una polea y el hueso como una palanca que con el tiempo, podría estimular la formación ósea (Kirk et al., 2020). En conjunto, la suplementación con creatina tiene el potencial de tener efectos favorables en el tejido óseo, posiblemente influyendo en el proceso de remodelación ósea. Estos hallazgos preliminares pueden tener aplicaciones clínicas para condiciones asociadas con la pérdida acelerada del hueso, tales como distrofia muscular, osteoporosis y fragilidad.

## CREATINA Y EL CEREBRO

Está surgiendo un interés de investigación centrado en las posibles aplicaciones de la suplementación con creatina para mejorar la salud y la función cerebral (Forbes et al., 2022). El cerebro es altamente energético (utiliza el 20% del gasto total de energía en reposo) y requiere un suministro constante de ATP. La importancia de la creatina para el buen funcionamiento del cerebro se demuestra claramente en los individuos que sufren de síndromes de deficiencia de creatina, que se caracterizan por retrasos en el desarrollo, discapacidades de aprendizaje, convulsiones y trastornos del movimiento (Stöckler et al., 1994). Además, varios trastornos neurológicos están asociados con niveles bajos de creatina cerebral (Ostojic, 2022). El cerebro es único en el sentido de que sintetiza creatina de forma endógena y permite la entrada de creatina de la circulación a través de la barrera hematoencefálica (Braissant et al., 2007). Sin embargo, el cerebro parece tener una capacidad limitada para la absorción de creatina (Braissant et al., 2007) ya que la suplementación con creatina solo aumenta el contenido de creatina cerebral en ~6% (Dolan et al., 2018; Fernandes-Pires & Braissant, 2022). Por último, existe la especulación de que dosis altas de creatina (por ejemplo, 10-20 g/día) durante períodos prolongados (es decir, meses) pueden ser necesarios para elevar los niveles de creatina cerebral para producir beneficios cerebrales significativos. Sin embargo, aún no se han realizado estudios de dosis-respuesta a gran escala que involucren creatina y medidas de la salud y función del cerebro.

## Beneficios cognitivos

Hay evidencia de que la suplementación con creatina puede mejorar algunas medidas de cognición (revisado en Forbes et al., 2022). Por ejemplo, se ha demostrado que la creatina mejora la memoria, particularmente en adultos mayores (Prokopidis et al., 2023a). Además, también hay beneficios de ejecución de habilidades específicas del deporte después de la suplementación con creatina. En un estudio reciente se examinó a diez jugadores de rugby de élite que completaron 10 series en una prueba de habilidad en el pase después de una noche de sueño normal o cuando hubo falta de sueño (3-5 horas de sueño) con y sin creatina. La privación del sueño redujo significativamente la precisión del pase, sin embargo, esta reducción fue anulada por la suplementación con creatina (dosis agudas de 4.5 y 9 g) (Cook et al., 2011). Estos resultados proporcionan evidencia preliminar de que el consumo agudo de creatina tiene la capacidad de mantener la función cognitiva cuando el cerebro está estresado, que puede tener implicaciones para los atletas que tienen dificultad para dormir antes de una competencia

o partido o durante las etapas finales de la competencia. Por ejemplo, 7 días de suplementación con creatina (20 g/día) antes de realizar una prueba contrarreloj de 19.2 km en ciclistas de montaña aumentaron significativamente el rendimiento cognitivo en varias pruebas computarizadas y estandarizadas, incluyendo una prueba de tiempo de reacción (go-no go), tarea de Erikson Flanker, y una prueba de bloqueo Corsi cuando se evaluó inmediatamente después del ejercicio (Borchio et al., 2020). Sin embargo, dos estudios realizados en jugadores de fútbol no encontraron mayor efecto de la creatina (20 g/día durante 6-7 días) en la precisión de tiro, en comparación con el placebo en una situación no estresante (Cox et al., 2002; Mohebbi et al., 2012). Aunque la investigación es limitada, estos hallazgos indican que la creatina tiene la capacidad de mantener o mejorar las medidas de cognición durante situaciones estresantes (por ejemplo, después de hacer ejercicio o de la privación del sueño). Estos resultados están respaldados por estudios de investigación fuera del deporte que muestran efectos beneficiosos de la suplementación con creatina en la función cognitiva después de la fatiga mental (Van Cutsem et al., 2020), la privación de sueño (McMorris et al., 2006, 2007), la hipoxia (Turner et al., 2015) y en adultos mayores (Prokopidis et al., 2023b).

### Lesión cerebral traumática

Otra área de enfoque importante de la investigación de la creatina implica la lesión cerebral traumática (LCT). Después de una LCT hay una reducción significativa en el contenido de creatina cerebral (Vagnozzi et al., 2013) como lo demuestra la correlación negativa entre los impactos acumulados en la cabeza y los niveles de creatina cerebral en ex futbolistas profesionales (Alosco et al., 2020). Se ha propuesto que la suplementación con creatina podría mejorar la recuperación después de una LCT (Dolan et al., 2019). En modelos animales, la suplementación con creatina atenuó o redujo el daño cerebral después de la exposición a una LCT (Sullivan et al., 2000). Existen datos limitados en los seres humanos, con solo dos estudios de etiqueta abierta, sin embargo, los resultados parecen prometedores, ya que la suplementación con creatina (0.4 g/kg/día) durante 6 meses mejoró las medidas de cognición, comunicación, autocuidado, personalidad y comportamiento y disminuyó la incidencia de dolores de cabeza, mareos y fatiga en niños y adolescentes a los que se les diagnosticó una conmoción cerebral (Sakellaris et al., 2006; 2008). Es importante señalar que los niveles de creatina cerebral no se midieron en estos estudios. Estos hallazgos positivos pueden tener aplicación para otras poblaciones con alto riesgo de LCT, como atletas y personal militar. Una revisión sistemática reciente concluyó que la suplementación con creatina tiene el potencial de proporcionar a los miembros de servicio o médicos una herramienta adicional para cerrar la brecha entre un pronóstico de LCT pobre o positivo (Newman et al., 2023).

### Trastornos del estado de ánimo

Los trastornos del estado de ánimo, incluyendo la depresión generalizada y la ansiedad, son frecuentes tanto en la población general como en los atletas (Bär & Markser, 2013; Kessler et al., 2005). Hay un creciente cuerpo de investigación que demuestra una asociación entre el contenido de creatina cerebral y los trastornos

del estado de ánimo. Por ejemplo, Kondo et al. (2016) y Faulkner et al. (2021) encontraron correlaciones negativas entre el contenido de creatina en la corteza prefrontal y los síntomas depresivos en adolescentes y adultos. En un gran estudio en el que participaron más de 20,000 adultos que se clasificaron según la ingesta dietética habitual de creatina, los autores encontraron que los que consumían las cantidades más bajas de creatina tenían la mayor prevalencia de síntomas depresivos (10.23/100 personas) en comparación con los que ingieren las mayores cantidades de creatina (5.98/100 personas) (Bakian et al., 2020). La suplementación con creatina redujo los síntomas de depresión en pequeñas poblaciones de individuos diagnosticados con trastorno depresivo mayor (Kious et al., 2019) y redujo los síntomas de ansiedad en individuos con dependencia de metanfetamina (Hellem et al., 2015). Estos efectos beneficiosos pueden estar relacionados con el funcionamiento de la creatina como neurotransmisor, aumentando el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) y/o reduciendo el estrés oxidativo que puede tener efectos favorables sobre la bioenergética cerebral a lo largo del tiempo (Cunha et al., 2018; Kious et al., 2019).

### Enfermedades neurodegenerativas

Dado que muchas enfermedades neurológicas se asocian con la reducción del contenido de creatina en el cerebro, la suplementación con creatina puede servir como una medida terapéutica eficaz contra diversas características de la enfermedad. Sin embargo, la investigación hasta la fecha en poblaciones humanas es mixta, con solo unos pocos estudios que muestran algunos beneficios (Forbes et al., 2022). En conjunto, se ha demostrado que la suplementación con creatina mejora las medidas de la masa muscular y ósea, el rendimiento muscular y la tolerancia al ejercicio en niños con distrofia muscular de Duchenne y Becker (Louis et al., 2003; Tarnopolsky et al., 2004). En sobrevivientes de accidente cerebrovascular, la suplementación con creatina (0.1 g/kg/día) durante 10 semanas de entrenamiento de fuerza supervisado, mejoró el rendimiento en caminata con el tiempo (Butchart et al., 2022). En contraste, la creatina no mejora significativamente las características de la enfermedad en aquellos con enfermedad de Alzheimer o Parkinson, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica (Forbes et al., 2022). Se necesitan ensayos controlados aleatorios a gran escala para determinar con mayor certeza si la creatina, con y sin entrenamiento de fuerza, tiene efectos beneficiosos sobre diversas enfermedades neurológicas.

### RESUMEN Y APLICACIONES PRÁCTICAS

La creatina es una ayuda ergogénica bien establecida que mejora las adaptaciones al entrenamiento de fuerza, incluyendo ganancias en masa muscular y rendimiento. Más allá del músculo esquelético, se ha demostrado que la combinación de suplementos de creatina y entrenamiento de fuerza mejora los marcadores de densidad mineral ósea y fuerza y reduce los marcadores de resorción ósea en poblaciones clínicas y de edad avanzada. Además, la suplementación con creatina puede elevar los niveles de creatina cerebral, lo que influye positivamente en la función cognitiva, particularmente cuando el cerebro está estresado (es decir, privación del sueño, fatiga mental e hipoxia). Por último, hay investigación preliminar que muestra

algunos efectos beneficiosos de la creatina en hombres jóvenes con distrofia muscular y en sobrevivientes de accidente cerebrovascular, pero la creatina no beneficia a aquellos con enfermedad de Alzheimer o Parkinson, esclerosis múltiple o esclerosis lateral amiotrófica. En general, la creatina parece ser uno de los suplementos más eficaces y versátiles con datos emergentes de que la creatina puede afectar el tejido óseo y el cerebro.

Las opiniones expresadas pertenecen a los autores y no reflejan necesariamente la posición o política de PepsiCo, Inc.

## REFERENCIAS

- 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. Abeysekara, 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 FNDC5/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. Prokopidis, 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.
- Prokopidis, 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.
- Prokopidis, 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. Evangeliou (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. Evangeliou (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 invitro. *Endocrinology* 139:1329–1337.

## TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Candow, D.G. and Forbes, S.C. (2023). Creatine supplementation: New insights and perspectives on bone and brain health. *Sports Science Exchange* Vol. 36, No. 240, 1-5, por Lourdes Mayol Soto, M.Sc.