

CREATINA COMO AYUDA ERGOGÉNICA. EFECTOS ADVERSOS *CREATINE AS ERGOGENIC AID. ADVERSE EFFECTS*

José Luis Mesa Mesa^(1,2)

Jonatan Ruiz Ruiz^(1,2)

Jacobo Hernández Martos⁽¹⁾

Francisco Javier Mula Pérez⁽¹⁾

Manuel J. Castillo Garzón⁽²⁾

Ángel Gutiérrez Sáinz⁽²⁾

Departamentos de Educación Física y Deportiva⁽¹⁾ y Fisiología⁽²⁾.

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte y Facultad de Medicina.

Universidad de Granada. España

A los que luchan por conseguir un mundo más honesto, tolerante y solidario, apreciando en el deporte un buen camino para llegar a tal fin.

CORRESPONDENCIA: J.L. M. Mesa. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. 18071 Granada (España). Tel. +34-958-243540. Fax +34-958-246179. E-mail: mcgarzon@ugr.es

Aceptado: 07.06.2001

Desde el descubrimiento de la fosfocreatina (PCr) en 1927 por Fiske y Subbarow y de la fosfocreatinkinasa (CPK) en 1934, las investigaciones se han centrado básicamente sobre los aspectos bioquímicos, fisiológicos y patológicos de la reacción catalizada por la CPK y su implicación en el metabolismo de células con altas demandas energéticas. Por contra, la creatina (del griego *kreas*, carne), a pesar de ser descubierta en 1835 por Chevreul, ha recibido una menor atención. En la actualidad, la concepción de la creatina como sustrato coadyuvante en el rendimiento físico-deportivo constituye un importante foco de atención en la investigación ergogénica^(2,69,10,15,38,63). El consumo de creatina es frecuente entre los deportistas. Así, se sabe que aproximadamente el 50% de los deportistas participantes en Juegos Olímpicos y el 90% de los culturistas y levantadores de pesas la ingieren habitualmente⁽⁷⁰⁾. Entre los deportistas aficionados, la creatina se ha convertido también en un suplemento de consumo muy extendido. A pesar de ello, existe un importante grado de desconocimiento entre sus consumidores acerca de sus efectos a largo plazo^(22,60). Para estos consumidores, la principal fuente de información al respecto son las revistas de carácter divulgativo, las cuales son utilizadas como única fuente de información por un 69% de los consumidores

habituales de creatina. Por el contrario, sólo un 10% consultan y se informan a través de revistas de carácter más científico⁽⁶⁰⁾. En consecuencia, se hace necesario disponer de un mayor conocimiento científico sobre las consecuencias de la ingesta de creatina y los posibles efectos adversos que puede conllevar⁽¹⁷⁾. El objetivo de esta revisión es, precisamente, mostrar una visión general acerca de los efectos adversos de la suplementación oral con creatina en los sujetos deportistas.

CREATINA NATURAL VS CREATINA INDUSTRIAL

La creatina habitualmente ingerida como suplemento dietético se produce industrialmente. La producción industrial de monohidrato de creatina precisa de la reacción de monocloroacetato sódico y sarcosina (N-metil-glicina), para producir sal sódica de sarcosina, que junto con la cianamida intervienen en la síntesis de monohidrato de creatina (Figura 1). Las casas comerciales argumentan que el monohidrato de creatina es simplemente la forma sintética de la creatina natural consumida en la dieta y sintetizada endógenamente. Esta afirmación no es del todo correcta, ya que durante la síntesis industrial de monohidrato de creatina a partir de sarcosina y

cianamida, varias sustancias tóxicas son generadas, entre las que destacan las siguientes:

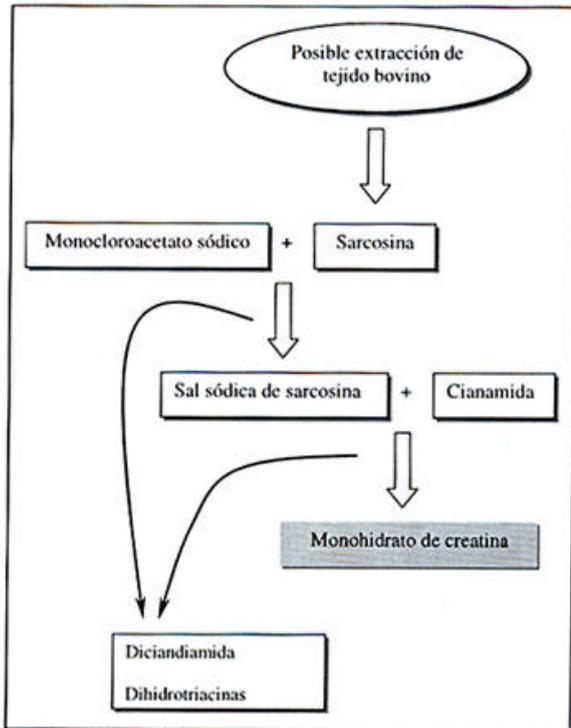


FIGURA 1.- Producción industrial de creatina.

Diciandiamida, derivada de la cianamida y producida en grandes cantidades tras un proceso químico incompleto o ineficiente. La diciandiamida produce efectos tóxicos al reaccionar con ácidos fuertes, como los gástricos, aunque hasta el momento no se han relacionado tales efectos con el consumo de monohidrato de creatina, debido a la ausencia de tal análisis⁽⁴⁾.

Dihidrotriacinas, componentes de los que se desconocen sus propiedades toxicológicas y farmacológicas aunque pueden ser potencialmente tóxicos en base a sus grupos CN-H⁽⁴⁾.

Encefalopatía esponjiforme bovina

Debido a que la sarcosina puede ser extraída de tejido bovino, no es descartable la contaminación por un príon de encefalopatía esponjiforme bovina⁽⁴⁾. Este es el motivo por el que la "Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes" prohibiera la venta de productos con creatina en Francia.

CARCINOGENESIS

Ha sido demostrado que la creatina inhibe la tasa de crecimiento del tumor mamario en ratas de Lewis⁽⁴⁰⁾, al igual que los análogos de la creatina (ciclocreatina y homociclocreatina), que muestran propiedades antitumorales^(35,36). No obstante, son necesarios ulteriores estudios que clarifiquen los mecanismos bioquímicos por los que los análogos de la creatina muestran propiedades antitumorales^(45,71). Se sabe que la administración crónica de grandes cantidades de creatina hacen que ésta sea metabolizada a metilamina⁽⁴⁵⁾. La metilamina es convertida a formaldehído por la SSAO (del inglés, semicarbazide-sensitive amine oxidase)⁽⁴⁵⁾, el cual induce daños en el ADN y genotoxicidad^(20,52), y efectos carcinogénicos en el tubo digestivo⁽⁵⁾. Además, la producción de aldehídos vía SSAO ha sido recientemente relacionada con daños vasculares, complicaciones diabéticas y nefropatías⁽⁷²⁾ (Figura 2).

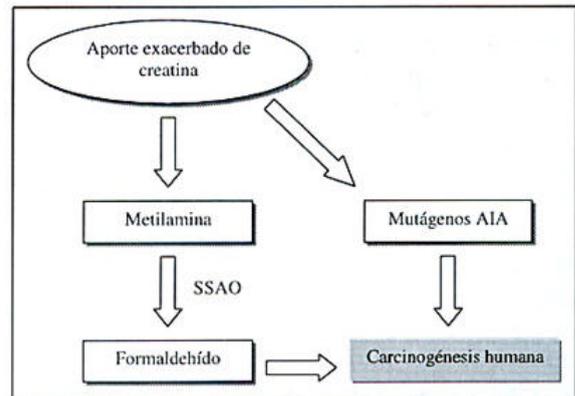


FIGURA 2.- Creatina y carcinogénesis.

Creatina y formación de mutágenos amino-imidazo-azaarenes (AIA)

Normalmente, las fuentes de mutágenos AIA son el pescado asado o frito, pollo cocinado, carne de vaca y cerdo, huevo frito y carne cocinada o ahumada^(16,37,60,61,69). Los mutágenos AIA se han presentado como posibles carcinógenos humanos⁽⁵⁹⁾. Existen evidencias de que la creatina y/o creatinina son importantes precursores de mutágenos AIA:

- 1) La cantidad de creatina y/o creatinina contenida en la carne se correlaciona con la mutagenicidad de la muestra al cocinarla^(33,55,61).
- 2) La adición de creatina o fosfocreatina a las muestras de carne antes del proceso de cocinado incrementa la mutagenicidad 40 veces y el contenido AIA 9 veces^(26,42,61). Inversamente, el tratamiento de carne de vaca con creatinasa reduce el contenido de

creatina y la mutagenicidad en un 65% y 73%, respectivamente⁽⁶⁶⁾.

Se han diseñado sistemas artificiales para estudiar las reacciones precursoras de mutágenos AIA. En estos sistemas, creatina o creatinina son mezcladas con diferentes sustancias e incubadas durante diferentes períodos de tiempo y temperatura, generándose la mayoría de los mutágenos AIA^(34,61). La mezcla que produce una mayor producción de mutágenos AIA es la que se compone de creatina, aminoácidos y azúcar, en una ratio molar de 1:1:0.5⁽³³⁾, lo que supone una dosis de 5g de creatina, 6.13g de glutamina y 3.78g de glucosa. El consumo de dicha combinación estaría contraindicada, debido a sus más que posibles efectos toxicológicos, y dado que la producción de mutágenos AIA se produce incluso a temperatura corporal. A pesar de ello, existen combinaciones peores, ya que la fructosa presenta mayor mutagenicidad que la glucosa, y la cisteína y treonina más que la glutamina, en los sistemas artificiales combinados con creatina en que han sido probados⁽⁷¹⁾.

En conclusión, la ingesta de creatina debe hacerse de forma prudente, sobre todo si se toma de forma crónica y siempre en cantidad inferior a 10g/d, para evitar cualquier proceso toxicológico asociado, debiendo ser esto confirmado por necesarias investigaciones futuras.

INCREMENTO DE MASA CORPORAL

La suplementación oral con creatina incrementa la masa corporal entre un 1 % y un 2.3%^(28,43,50,67,68,69), siendo igual de efectiva para ello la suplementación a corto plazo (20g/día durante un máximo de 10 días) que la de medio plazo (> 10 días)⁽⁵⁰⁾. Tal incremento es debido fundamentalmente al aumento de la masa libre de grasa^(3,8,29,39). Por este motivo, en la mujer los incrementos de masa corporal son menores tras la suplementación^(39,64). El 55% de este incremento es debido al aumento de agua corporal, más concretamente agua intracelular^(14,73,74), disminuyendo la excreción urinaria en los días iniciales a la suplementación⁽²¹⁾. En personas mayores (60-80 años) el incremento de masa corporal tras 30 días de ingestión o carga aguda de 5 días de creatina es nulo o menor a 0.5 kg^(53,54). En conclusión, la suplementación con creatina, tanto a corto como a largo plazo, aumenta la masa corporal, siendo menor el incremento en personas mayores. Sin embargo, la mayor parte de la ganancia es en forma de agua.

CALAMBRES MUSCULARES

Existen estudios que señalan la aparición de calambres musculares tras la ingesta de creatina^(24,58). Además, numerosos atletas han alegado calambres musculares tras la suplementación con creatina, lo que se ha atribuido a un imbalance electrolítico muscular⁽⁵⁰⁾. Sin embargo, son numerosos los estudios que no refieren ningún tipo de molestia muscular^(30,56,62,64). No existe, pues, evidencia científica de que la ingesta de creatina pueda provocar calambres musculares al realizar ejercicio. Los resultados que así lo afirman pueden ser debidos a la intensidad del ejercicio más que a la propia ingesta de creatina⁽⁵⁰⁾. De todos modos, y como medida preventiva, los atletas deben consumir durante el ejercicio adecuadas cantidades de agua y electrolitos para evitar la aparición de dichos calambres.

DESÓRDENES GASTROINTESTINALES

Existen estudios que no refieren desórdenes gastrointestinales tras la ingesta de creatina^(18,19,30,64,69), siempre que la creatina se disuelva antes de la ingestión⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, hay resultados publicados que señalan la aparición de náuseas, vómitos o diarrea tras la ingesta de creatina⁽⁶⁵⁾, sobre todo si la ingesta es excesiva (40g/d)⁽⁶⁴⁾ o a largo plazo (3-5 meses)⁽²³⁾. Ello se puede deber a la co-ingestión de otras sustancias junto con la creatina, como la glucosa que, en grandes cantidades, puede saturar la capacidad de absorción del intestino⁽⁶³⁾. Cuando la creatina se consume durante el ejercicio se pueden producir alteraciones gastrointestinales⁽⁶⁵⁾, por lo que no es recomendable la ingesta de creatina justo antes o durante el ejercicio⁽⁶³⁾. En conclusión, si la creatina se consume en grandes cantidades (40g/d) o a largo plazo (más de 3-4 meses) pueden producirse alteraciones gastrointestinales, máxime si se ingiere acompañada de grandes cantidades de glucosa. En ningún caso es recomendable el consumo de creatina justo antes o durante el ejercicio físico.

FUNCIÓN RENAL

Existen estudios en los que no se han detectado efectos negativos sobre la función renal en sujetos sanos tras la ingesta de creatina^(18,39,47,48). Además, la suplementación con creatina a largo plazo (20g/d, 5d, seguido de 10g/d, 51d) no tiene efectos sobre marcadores séricos de disfunción renal⁽¹¹⁾. Por el contrario, sí se han descrito efectos negativos en un paciente con previa enfermedad renal que, tras ingerir 15g/d creatina durante 7 días, más una dosis de

mantenimiento de 2g/d durante 49 días, vio deteriorada su función renal⁽⁵¹⁾. La función renal se reestableció tras detener la ingesta de creatina. Poortmans y Francaux (1999)⁽⁴⁹⁾ señalaron que ni la suplementación de creatina a corto plazo ni a largo plazo produce efectos negativos sobre la filtración glomerular, permeabilidad glomerular ni reabsorción tubular. Un caso de nefritis intersticial y de lesión tubular diagnosticado por biopsia renal fue reportado por Koshy y cols. (1999)⁽²⁷⁾ tras la ingesta de 20g/d durante 4 semanas, pero desgraciadamente no se sabe la historia previa del sujeto, que aparentemente era sano y joven. Otro estudio que relaciona la disfunción renal con el consumo de creatina es el de Kuehl y cols. (1998)⁽³¹⁾. Además, la administración crónica de grandes cantidades de creatina puede incrementar la producción de formaldehído, el cual está relacionado con daños vasculares, nefropatías y complicaciones diabéticas⁽⁷²⁾. Por lo tanto, son necesarias investigaciones en humanos con disfunción renal y aporte de creatina, donde éste debería ser utilizado con precaución⁽¹²⁾. Aunque la suplementación con creatina a corto plazo (20g Cr/día, durante 5 días) o a largo plazo (3g Cr/día, durante 63 días) no produce efectos adversos obvios sobre la función renal⁽⁵⁶⁾, no existen evidencias científicas para afirmar que la suplementación con creatina no altere la función renal⁽³²⁾. En el caso de sujetos sanos se podría asegurar para dosis <10g/d⁽⁴⁶⁾. En conclusión, la ingesta de creatina durante más de 5 días no debería exceder 10 g/d para evitar disfunción renal, no siendo aconsejada (hasta ahora por desconocimiento científico) la ingesta de creatina en sujetos con previa disfunción renal. No es recomendable la ingesta de 20g Cr durante más de 10 días, dados sus potenciales efectos negativos sobre la función renal (Tabla 1).

FUNCIÓN HEPÁTICA

Earnest y colso (1996), en su estudio⁽¹¹⁾, no comunicaron incrementos significativos en urea ni bilirrubina séricas durante la ingestión de creatina (20 g/d, 5 d y 10 g/d, 51 d). El mismo grupo investigó los niveles de enzimas séricas originados en el hígado, no encontrando cambios durante 8 semanas de ingesta de creatina⁽¹⁾. Otro estudio señala que la aspartato aminotransferasa y la alanina aminotransferasa plasmáticas se incrementan tras la suplementación de creatina (15.75 g/d, 28 d)⁽³⁰⁾, siendo tales incrementos debidos probablemente al ejercicio físico per se, más que a la ingesta de creatina. Robinson y cols. (2000)⁽⁵⁶⁾ señalan que la suplementación de creatina a corto plazo (20g Cr/día, durante 5 días) o a largo plazo (3g Cr/día, durante 63 días) no produce efectos adversos obvios sobre la función hepática. En conclusión, no existen evidencias científicas de que la suplementación con creatina altere patológicamente la función hepática.

CONCLUSIONES

Aunque un reciente estudio retrospectivo informa que la suplementación con creatina a largo plazo (9.7 ± 5.7 g/d, 0.8-4 años) no produce efectos adversos sobre los atletas⁽⁵⁷⁾ y que la ingestión de creatina durante 4 a 12 semanas mejora las adaptaciones fisiológicas para el entrenamiento de fuerza sin producir efectos adversos^(25,41,44,54,64,69), consideramos que no existen suficientes evidencias científicas para permitir un consumo libre e indiscriminado de creatina como ayuda ergogénica. Por otra parte, y debido a la presencia de contaminantes, su uso puede constituir una práctica de riesgo para el síndrome de la encefalopatía espongiiforme bovina. Igualmente, un uso abusivo de la misma puede tener efectos carcinogénicos. Por último, se han descrito la existencia de alteraciones gastrointestinales, renales y musculares ligadas al consumo de creatina; En este sentido, siempre es preferible el consumo a corto plazo, dado que sus efectos están mejor caracterizados que el consumo crónico. La ingesta recomendada de creatina son 15-20 g/d durante 5 días. Más allá de ese tiempo es preferible reducir la ingesta a menos de 10 g/d. A pesar de ello, no se puede garantizar que no se padezca alguna de las disfunciones anteriormente descritas. Futuras investigaciones, sobre todo analizando el consumo de creatina a largo plazo, decidirán el destino de la creatina, ya sea como ayuda ergogénica, o como doping.

INVESTIGACIÓN	SUJETOS	TRATAMIENTO	EFFECTOS
Earnest et al. 1996 ⁽¹¹⁾	Voluntarios sanos	20g Cr x 5 días + 10g Cr x 51 días	No disfunción renal
Poortmans et al, 1997 ⁽⁴⁷⁾	5 hombres sanos	20g Cr x 5 días	No disfunción renal
Pritchard y Kalra, 998 ⁽⁵¹⁾	1 Paciente con patología renal	15g Cr x 7 días + 2g Cr x 49 días	Deterioro función renal
Kuehl et al., 1998 ⁽³¹⁾	Futbolistas jóvenes	20g Cr x 28 días	Deterioro función renal
Poortmans y Francaux. 1999 ⁽⁴⁹⁾	Población sana	Consumo Cr 10 meses – 5 años	No disfunción renal
Koshy et al., 1999 ⁽²⁷⁾	1 hombre joven sano	20g Cr x 28 días	Deterioro función renal
Mihic et al., 2000 ⁽³⁹⁾	15 mujeres	20g Cr x 5 días	No disfunción Renal
Robinson et al., 2000 ⁽⁵⁶⁾	15 hombres	20g Cr x 5 días ó 3g Cr x 63 días	No disfunción renal

TABLA 1.- Ingesta de creatina y función renal.

RESUMEN

En la última década, numerosos deportistas han recurrido a los suplementos con creatina como ayuda ergogénica. Esto ha sido especialmente frecuente entre los dedicados a disciplinas de fuerza y/o velocidad, aunque más recientemente es empleada también por aquellos que practican deportes de resistencia. La creatina es una sustancia natural y necesaria para la actividad muscular. Sin embargo, cuando se administra de manera incontrolada, puede tener importantes efectos adversos. Así, se ha

relacionado su consumo con la encefalopatía espongiiforme bovina o con la aparición de ciertos tipos de tumores, entre otros efectos adversos. Son estos efectos indeseables los que han llevado a prohibir su consumo en Francia. En esta revisión se analizan los posibles efectos adversos que pueden derivarse del consumo incontrolado de creatina en grandes dosis y como ayuda ergogénica.

Palabras clave: Creatina. Carcinogénesis. Doping. Ayudas ergogénicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. **ALMADA, A.L., MITCHELL, T.L., EARNEST, C.P.** "Impact of chronic creatine supplementation on serum enzyme concentration" (abstract). *FASEB J*, 10: A791, 1996.
2. **BARBERO ÁLVAREZ, J.C.** "Fundamentación y consideraciones sobre la suplementación con creatina: moda o ayuda ergogénica". *Revista de Entrenamiento Deportivo*, 14(1): 25-34, 2000.
3. **BECQUE, M., LOCHMANN, J., MELROSE, D.** "Effect of creatine supplementation during strength training on HRM and body composition". *Med Sci Sports Exerc*, 29: S146-S52, 1997.
4. **BENZI, G., CECL, A.** "Creatine as nutritional supplementation and medicinal product". *J Sports Med Phys Fitness*, 41(1): 1-10, 2001.
5. **BLASIAK, J., TRZECIAK, A., MALECKA-PANAS, E., DRZEWOŚKI, J., WOJEWODZKA, M.** "In vitro genotoxicity of ethanol and acetaldehyde in human lymphocytes and the gastrointestinal tract mucosa cells". *Toxicol In Vitro*, 14(4): 287-95, 2000.
6. **CASEY, A., GREENHAFF, P.L.** "Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance?". *Am J Clin Nutr*, 72(2 Suppl): 607S-17S, 2000.
7. **CHEN, C., PEARSON, A.M., GRAY, J.L.** "Meat mutagens". *Adv Food Nutr Res*, 34: 387-449, 1990.
8. **CLARKSON, P.M., RAWSON, E.S.** "Nutritional supplements to increase muscle mass". *Crit Rev Food Sci Nutr*, 39(4): 317-28, 1999.
9. **DEMANT, T.W., RHODES, E.C.** "Effects of Creatine Supplementation on Exercise Performance". *Sports Med*, 28(1): 49-60, 1999.
10. **DORADO GARCÍA, C., SANCHÍS MOYSI, J., CHAVARREN CABRERO, J., LÓPEZ CALBET, J.A.** "Efectos de la administración de suplementos de creatina sobre el rendimiento". *Archivos de Medicina del Deporte*, 59: 213-21, 1997.
11. **EARNEST, C.P., ALMADA, A.L., MITCHELL, T.L.** "Influence of chronic creatine supplementation on hepatorenal function" (abstract). *FASEB J*, 10: 4588, 1996.
12. **EDMUNDS, J.W., JAYAPALAN, S., DIMARCO, N.M., SABOORIAN, M.H., AUKEMA, H.M.** "Creatine supplementation increases renal disease progression in Han:SPRD-cy rats". *Am J Kidney Dis*, 37(1): 73-8, 2001.
13. **FELTON, J.S., GENTILE, J.M.** Special issue "Mutagenic/carcinogenic N-substituted aryl compounds". *Mutat Res*, 376: 1-272, 1997.
14. **FRANCAUX, M., POORTMANS, J.** "Effects of training and creatine supplement on muscle strength and body mass". *Eur J Appl Physiol*, 80: 165-8, 1999.
15. **GIBALA, M.J.** "Nutritional supplementation and resistance exercise: what is the evidence for enhanced skeletal muscle hypertrophy?". *Can J Appl Physiol*, 25(6): 524-35, 2000.
16. **GOODERHAM, N.J., MURRAY, S., LYNCH, A.M., EDWARDS, R.J., YADOLLAHI-FARSANI, M., BRATT, C., RICH, K.J., ZHAO, K., MURRAY, B.P., BHADRESA, S., CROSBIE, S.J., BOOBIS, A.R., DAVIES, D.S.** "Heterocyclic amines: evaluation of their role in diet associated human cancer". *Br J Clin Pharmacol*, 42(1): 91-8, 1996.
17. **GRAHAM, A.S., HATTON, R.C.** "Creatine: a review of efficacy and safety". *J Am Pharm Assoc (Wash)*, 39(6): 803-10, 1999.
18. **GREENHAFF, P.L.** "Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements" (letter). *Lancet*, 352: 233-4, 1998.
19. **GRINDSTAFF, P.D., KREIDER, R., BISHOP, R., WILSON, M., WOOD, L., ALEXANDER, C., ALMADA, A.** "Effects of creatine supplementation on repetitive sprint performance and body composition in competitive swimmers". *Int J Sport Nutr*, 7(4): 330-46, 1997.
20. **HEADLAM, H.A., MORTIMER, A., EASTON, C.J., DAVIES, M.J.** "Beta-Scission of C-3 (beta-carbon) alkoxyl radicals on peptides and proteins: a novel pathway which results in the formation of alpha-carbon radicals and the loss of amino acid side chains". *Chem Res Toxicol*, 13(11): 1087-95, 2000.
21. **HULTMAN, E., SODERLUND, K., TIMMONS, J.A., CEDERBLAD, G., GREENHAFF, P.L.** "Muscle creatine loading in men". *J Appl Physiol*, 81: 232-7, 1996.
22. **JACOBS, I.** "Dietary creatine monohydrate supplementation". *Can J Appl Physiol*, 24(6): 503-14, 1999.
23. **JUHN, M.S., O'KANE, J.W., VINCI, D.M.** "Oral creatine supplementation in male collegiate athletes: a survey of dosing habits and side effects". *J Am Diet Assoc*, 99: 593-5, 1999.
24. **JUHN, M.S., TARNOPOLSKY, M.** "Oral creatine supplementation and athletic performance: a critical review". *Clin J Sport Med*, 8: 286-97, 1998.
25. **KELLY, V.G., JENKINS, D.G.** "Effect of oral creatine supplementation on near-maximal strength and repeated sets of high-intensity bench press exercise". *J Strength Condit Res*, 12: 109-15, 1998.
26. **KIM, I.S., WAKABAYASHI, K., KUROSAKA, R., YAMAIZUMI, Z., JINNO, F., KOYOTA, S., TADA, A., NUKAYA, H., TAKAHASHI, M., SUGIMURA, T., et al.** "Isolation and identification of a new mutagen, 2-amino-4-hydroxy-methyl-3,8-dimethylimidazo [4,5-t] quinoxaline (4-CH2OH-8-MeIQx), from beef extract". *Carcinogenesis*, 15(1): 21-6, 1994.

27. **KOSHY, K.M., GRISWOLD, E., SCHNEEBERGER, E.E.** "Interstitial nephritis in a patient taking creatine". *N Engl J Med*, 340(10): 814-5, 1999.
28. **KRAEMER, W.J., VOLEK, J.S.** "Creatine supplementation: Its role in human performance". *Clin Sports Med*, 18: 651-66, 1999.
29. **KREIDER, R.B.** "Dietary supplements and the promotion of muscle growth with resistance exercise". *SportsMed*, 27(2): 97-110, 1999.
30. **KREIDER, R.B., FERREIRA, M., WILSON, M., GRINDSTAFF, P., PLISK, S., REINARDY, J., CANTLER, E., ALMADA, A.L.** "Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance". *Med Sci Sports Exerc*, 30(1): 73-82, 1998.
31. **KUEHL, K.S., GOLDBERG, L., ELLIOT, D.** "Renal insufficiency after creatine supplementation in a college football athlete" (abstract). *Med Sci Sports Exerc*, 30: S235, 1998.
32. **KUEHL, K.S., GOLDBERG, L., ELLIOT, D. RE.** "Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes" (letter). *Med Sci Sports Exerc*, 32: 248, 2000.
33. **LASER REUTERSWARD, A., SKOG, K., JAGERSTAD, M.** "Mutagenicity of pan-fried bovine tissues in relation to their content of creatine, creatinine, monosaccharides and free amino acids". *Food Chem Toxicol*, 25(10): 755-62, 1987.
34. **LEE, H., LIN, M. Y., LIN, S.T.** "Characterization of the mutagen 2-amino-3-methylimidazo[4,5-t]quinoline prepared from a 2-methylpyridine/creatinine/acetylformaldehyde model system". *Mutagenesis*, 9(2): 157-62, 1994.
35. **MARTIN, K.J., CHEN, S.F., CLARK, G.M., DEGEN, D., WAJIMA, M., VON HOFF, D.D., KADDURAH-DAOUK, R.** "Evaluation of creatine analogues as a new class of anticancer agents using freshly explanted human tumor cells". *J Natl Cancer Inst*, 86(8): 608-13, 1994.
36. **MARTIN, K.J., WINSLOW, E.R., KADDURAH-DAOUK, R.** "Cell cycle studies of cyclocreatine, a new anticancer agent". *Cancer Res*, 54(19): 5160-5, 1994.
37. **DE MEESTER, C.** "Bacteria! mutagenicity of heterocyclic amines found in heat-processed food". *Mutat Res*, 221: 235-62, 1989.
38. **MESA, J.L.M., GUTIÉRREZ, A., CASTILLO, M.J.** "Suplementación oral de creatina y rendimiento deportivo". *Lecturas EF y Deportes. Revista Digital*, 36, <http://www.efdeportes.com/efd36/creatin.htm>, 2001.
39. **MIHIC, S., MACDONALD, J.R., MCKENZIE, S., TARNOPOLSKY, M.A.** "Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women". *Med Sci Sports Exerc*, 32(2): 291-6, 2000.
40. **MILLER, E.E., EVANS, A.E., COHN, M.** "Inhibition of rate of tumor growth by creatine and cyclocreatine". *Proc Natl Acad Sci USA*, 90(8): 3304-8, 1993.
41. **NOONAN, D., DERG, K., LATIN, R.W., WAGNER, J.C., REIMERS, K.** "Effects of varying dosages of oral creatine relative to fat free body mass on strength and body composition". *J Strength Condit Res*, 2: 104-8, 1998.
42. **OVERVIK, E., KLEMAN, M., DERG, L., GUSTAFSSON, J.A.** "Influence of creatine, amino acids and water on the formation of the mutagenic heterocyclic amines found in cooked meat". *Carcinogenesis*, 10(12): 2293-301, 1989.
43. **PEARSON, D.R., HANDY, D.G., RUSSEL, W., HARRIS, T.** "Long-term effects of creatine monohydrate on strength and power". *J Strength Condit Res*, 13: 187-92, 1999.
44. **PEETERS, D.M., LANTZ, C.D., MAYHEW, J.L.** "Effect of oral creatine monohydrate and creatine phosphate supplementation on maximal strength indices, body composition, and blood pressure". *J Strength Condit Res*, 13: 3-9, 1999.
45. **PÉRES, G.** "L'évaluation des risques présentés par la créatine pour le consommateur et véracité des allégations relatives à la performance sportive ou à l'augmentation de la masse musculaire ». Rapport du Comité d'experts spécialisé Nutrition humaine (CES Nutrition Humaine) auprès de la Direction de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires (DERNS) de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA), 23 de Enero de 2001. En: http://www.afssa.fr/ftp/actu/Rapport_Creatine.pdf
46. **POORTMANS, J.R.** "Re: "Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes" (letter). *Med Sci Sports Exerc*, 32: 248-9, 2000.
47. **POORTMANS, J.R., AUQUIER, H., RENAULT, V., DURUSSEL, A., SAUGY, M., BRISSON, G.R.** "Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men". *Eur J Appl Physiol*, 76(6): 566-7, 1997.
48. **POORTMANS, J.R., FRANCAUX, M.** "Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements" (letter). *Lancet*, 352: 234, 1998.
49. **POORTMANS, J.R., FRANCAUX, M.** "Long-term oral creatine supplementation does not impair renal function in healthy athletes". *Med Sci Sports Exerc*, 31 (8): 1108-10, 1999.
50. **POORTMANS, J.R., FRANCAUX, M.** "Adverse effects of creatine supplementation. Fact or fiction?". *Sports Med*, 30(3): 155-70, 2000.
51. **PRITCHARD, N.R., KALRA, P.A.** "Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements". *Lancet*, 351: 1252-3, 1998.
52. **QUIEVRYN, G., ZHITKOVICH, A.** "Loss of DNA-protein crosslinks from formaldehyde-exposed cells occurs through spontaneous hydrolysis and an active repair process linked to proteasome function". *Carcinogenesis*, 21(8): 1573-80, 2000.
53. **RAWSON, E.S., WEHNERT, M.L., CLARKSON, P.M.** "Effects of 30 days of creatine ingestion in older men". *Eur J Appl Physiol*, 80(2): 139-44, 1999.
54. **RAWSON, E.S., CLARKSON, P.M.** "Acute creatine supplementation in older men". *Int J Sports Med*, 21(1): 71-5, 2000.
55. **ROBBANA-BARNAT, S., RABACHE, M., RIALLAND, E., FRADIN, J.** "Heterocyclic amines: occurrence and prevention in cooked food". *Environ Health Perspect*, 104(3): 280-8, 1996.
56. **ROBINSON, T.M., SEWELL, D.A., CASEY, A., STEENGE, G., GREENHAFF, P.L.** "Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function". *Br J Sports Med*, 34(4): 284-8, 2000.
57. **SCHILLING, B.K., STONE, M.H., UTTER, A., KEARNEY, J. T., JOHNSON, M., COGLIANESE, R., SMITH, L., O'BRYAN, H.S., FRY, A.C., STARKS, M., KEITH, R., STONE, M.E.** "Creatine supplementation and health variables: a retrospective study". *Med Sci Sports Exerc*, 33(2): 183-8, 2001.
58. **SCHNIRRING, L.** "Creatine supplements face scrutiny: will users pay later?". *Physician Sports Med*, 6: 15-22, 1998.
59. **SCHUT, H.A., SNYDERWINE, E.G.** "DNA adducts of heterocyclic amine food mutagens: implications for mutagenesis and carcinogenesis". *Carcinogenesis*, 20(3): 353-68, 1999.
60. **SHEPPARD, H.L., RAICHADA, S.M., KOURI, K.M., BAR-MAOR, L.S., BRANCH, J.D.** "Use of creatine and other supplements by members of civilian and military health clubs: a cross-sectional survey". *Int J Sport Nutr*, 10(3): 245-59, 2000.
61. **SKOG, K.** "Cooking procedures and food mutagens: a literature review". *Food Chem Toxicol*, 31: 655-75, 1993.

62. **TARNOPOLSKY, M.A., MARTIN, J.** "Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease". *Neurology*, 52: 854-7, 1999.
63. **TERJUNG, R.L., CLARKSON, P., EICHNER, E.R., GREENHAFF, P.L., HESPEL, P.J., ISRAEL, R.G., KRAEMER, W.J., MEYER, R.A., SPRIET, L.L., TARNOPOLSKY, M.A., WAGENMAKERS, A.J., WILLIAMS, M.H.** "American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation". *Med Sci Sports Exerc*, 32(3): 706-17, 2000.
64. **VANDENBERGHE, K., GORIS, M., VANHECKE, P., VAN LEEMPUTTE, M., VANGERVEN, L., HESPEL, P.** "Long-term creatine intake is beneficial to muscle performance during resistance training". *J Appl Physiol*, 83(6): 2055-63, 1997.
65. **VANDERBERIE, F., VANDENEYNDE, B.M., VANDENBERGHE, K., HESPEL, P.** "Effect of creatine on endurance capacity and sprint power in cyclists". *Int J Sports Med*, 8: 2055-63, 1998.
66. **VIKSE, R., JONER, P.E.** "Mutagenicity, creatine and nutrient contents of pan fried meat from various animal species". *ActaVet Scand*, 34(4): 363-70, 1993.
67. **VOLEK, J.S., KRAEMER, W.J.** "Creatine supplementation: its effect on human muscular performance and body composition". *J Strength Condit Res*, 10: 200-10, 1996.
68. **VOLEK, J.S., KRAEMER, W.J., BUSH, J.A., BOETES, M., INCLEDON, T., CLARK, K.L., LYNCH, J.M.** "Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise". *J Am Diet Assoc*, 97(7): 765-70, 1997.
69. **VOLEK, J.S., DUNCAN, N.D., MAZZETTI, S.A., STARON, R.S., PUTUKIAN, M., GOMEZ, A.L., PEARSON, D.R., FINK, W.J., KRAEMER, W.J.** "Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training". *Med Sci Sports Exerc*, 31(8): 1147-56, 1999.
70. **WILLIAMS, M.H., KREIDER, R.B., BRANCH, J.D.** "Creatine -the power supplement: what it is, how it works, when it helps". Champaign: Human Kinetics, 1999.
71. **WYSS, M., KADDURAH-DAOUK, R.** "Creatine and creatinine metabolism". *Physiol Rev*, 80(3): 1107-213, 2000.
72. **YU, P.H., DENG, Y.** "Potential cytotoxic effect of chronic administration of creatine, a nutrition supplement to augment athletic performance". *Med Hypotheses*, 54(5): 726-8, 2000.
73. **ZIEGENFUSS, T.N., LEMON, P.W.R., ROGERS, M.R., ROSS, R., YARASHESKI, K.E.** "Acute creatine ingestion: effects on muscle volume, anaerobic power, fluid volumes, and protein turnover" (abstract). *Med Sci Sports Exerc*, 29: S127, 1997.
74. **ZIEGENFUSS, T.N., LOWERY, L.M., LEMON, P.W.R.** "Acute fluid volume changes in men during three days of creatine supplementation". *J Exerc Physiol*, 1 (3): 1-9, 1998.