

Timing óptimo en la suplementación con creatina para la mejora del rendimiento deportivo

José Manuel Jurado-Castro^{1*}, Ainoa Navarrete-Pérez², Antonio Ranchal-Sánchez^{3,4}, Fernando Mata Ordóñez⁵

¹Unidad de Metabolismo e Investigación Pediátrica. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba.

²Grupo de investigación Neuroplasticidad y Estrés Oxidativo. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto Maimónides de Investigación biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba. ³Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Hospital Universitario Reina Sofía. Universidad de Córdoba. ⁴Departamento de Enfermería, Farmacología y Fisioterapia, Facultad de Medicina y Enfermería. Universidad de Córdoba. ⁵CEAN, Centro de Estudios Avanzados en Nutrición. Córdoba.

doi: 10.18176/archmeddeporte.00026

Recibido: 15/05/2020

Resumen

Aceptado: 03/10/2020

Palabras clave:

Creatina. Deporte. Suplementos dietéticos. Rendimiento deportivo.

La creatina es un suplemento deportivo con una elevada evidencia científica sobre sus efectos en el rendimiento y con resultados emergentes en la salud, incluida la de deportistas vegetarianos y adultos mayores. El tipo de creatina y las dosis efectivas, han sido bien estudiadas presentando resultados consistentes. Sin embargo, no son muchos los estudios que han evaluado el momento de la ingesta en cuanto a su interacción con los efectos de la creatina. El objetivo de esta revisión, es analizar la diferente literatura científica existente sobre los protocolos de suplementación con creatina y su interacción con el momento de la ingesta, con el fin de evaluar si existe un efecto mayor de la dosis ergogénica considerada efectiva de creatina cuando esta es ingerida antes, después del entrenamiento o en otro momento del día. Los resultados de este trabajo presentaron diferentes tipos de protocolos y dosis en la suplementación con creatina, a pesar de ser diversos los protocolos mostrados en la literatura, el más efectivo constó de un consumo de 0,3 g/kg/d durante cinco días, seguido de un consumo de 0,03 g/kg/d consiguiendo de esta forma, una mayor reserva de PCr en el músculo esquelético. Los estudios mostraron mayores beneficios cuando la ingesta de creatina se realizó en los momentos cercanos al entreno debido al mayor flujo sanguíneo, apuntando los estudios a mejoras significativas en un consumo post-entreno, debido a que la creatina puede aumentar la formación de de glucógeno en el músculo y aumentar la sensibilidad a la insulina.

Optimal timing in creatine supplementation to improve sports performance

Summary

Creatine is a sports supplement with high scientific evidence on its effects on performance and with emerging health's results, including for vegetarian athletes and older adults. The creatine type and effective doses have been well studied, presenting consistent results. However, not many studies have evaluated the ingestion timing in terms of its interaction with the creatine effects. The aim of this review is to analyze the different existing scientific literature on creatine supplementation protocols and their interaction with the timing of ingestion, in order to assess whether there is a greater effect of the ergogenic dose of creatine considered effective when it is ingested before, post workout or at another time of the day. The results of this work presented different types of protocols and doses in creatine supplementation, despite being diverse the protocols shown in the literature, the most effective consisted of a consumption of 0.3 g/kg/d for five days, followed by a consumption of 0.03 g/kg/d, thus achieving a greater reserve of PCr in skeletal muscle. Studies showed greater benefits when creatine intake was carried out in the moments close to workout due to greater blood flow, the studies pointing to significant improvements in post-workout consumption, since creatine can increase the rate of glycogen uptake in muscle and increase insulin sensitivity.

Key words:

Creatine. Sport. Dietary Supplements. Athletic performance.

Correspondencia: José Manuel Jurado-Castro

E-mail: juradox@gmail.com

Introducción

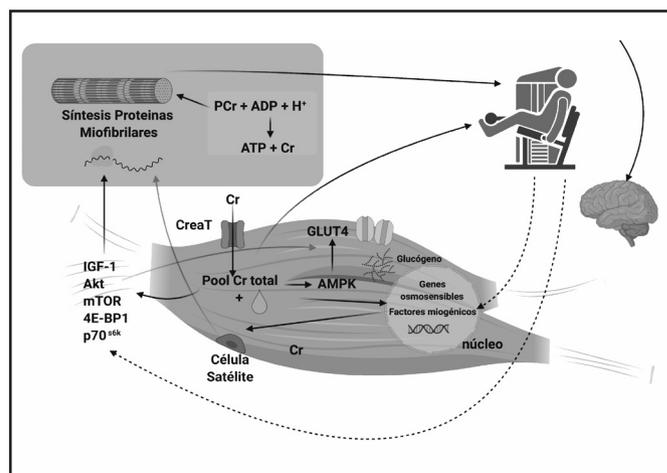
El uso de suplementos deportivos (SD) en el deporte está bastante extendido. En un trabajo reciente realizado con deportistas españoles de diferentes modalidades, se pudo observar como el 64% de los atletas habían consumido SD¹. Las motivaciones que desencadenan la ingesta de SD en los deportistas son diversas, siendo la mejora del rendimiento, una de las principalmente reportadas en la literatura científica². Con fines en la búsqueda de mejora del rendimiento, existen algunas ayudas ergogénicas como la creatina monohidrato (CrM) con un elevado nivel de evidencia. En este sentido, recientemente el Comité Olímpico Internacional³ ha realizado un posicionamiento donde se evaluó los diferentes SD y su grado de evidencia, donde la creatina (Cr), es considerada como un SD dentro del grupo A, es decir, con un elevado nivel de evidencia como ayuda ergogénica, existiendo más de ochenta revisiones que informan del efecto ergogénico y terapéutico de la Cr³. Varios meta-análisis y revisiones sistemáticas^{4,5} apoyan tales afirmaciones, observando mejoras en la fuerza en miembro inferior y superior, en el rendimiento en ejercicio de alta intensidad intermitente (HIIT), masa muscular y recuperación, aunque son pocos los estudios que apuntan a sus efectos positivos sobre el rendimiento aeróbico⁶.

La Cr (ácido metilguanidina-acético) es un ácido orgánico nitrogenado natural⁷ que se sintetiza endógenamente en el hígado, páncreas y riñones a partir de tres aminoácidos: arginina, glicina y metionina, a razón de 1-2 gramos de Cr por día⁸, además de ser aportada vía exógena a través de la alimentación, lo que compensa las pérdidas de aproximadamente 2 g/día⁹. Una vez sintetizada, el 90% de la Cr es almacenada en el músculo esquelético en forma de fosfocreatina (PCr) (60%) y Cr libre (40%)¹⁰. La principal acción de la PCr está relacionada con la resíntesis del ATP mediante la transferencia del grupo fosfato al ADP. La resíntesis de ATP mediada por la PCr, permite un aumento del rendimiento durante acciones de elevada intensidad y corta duración, donde la vía de los fosfágenos, es la principal fuente de energía. Por tanto, el efecto de la suplementación con Cr, se ha visto especialmente interesante en la mejora del rendimiento de ejercicios de alta intensidad que duran menos de 30 segundos, siendo más evidente, cuando hay periodos repetidos de ejercicio intenso, como por ejemplo, el entrenamiento de fuerza¹¹. Además, el entrenamiento de fuerza junto con la ingesta de Cr permite aumentar la intensidad del entrenamiento, lo que conlleva mayores adaptaciones y ganancias de masa muscular^{12,13}.

Añadido al efecto amplificador del rendimiento en este tipo de acciones, la reacción catalizada por la enzima creatina kinasa, se ha visto que consume un hidrogenión (H⁺) lo que puede contribuir a una acción buffer intracelular durante ejercicios que impliquen una alta actividad de la vía glucolítica, y, por tanto, una menor caída del pH y de la fatiga neuromuscular asociada (Figura 1).

En cuanto a la dosis y protocolos en la suplementación de Cr, se ha encontrado una diversa y amplia bibliografía, pero en relación a qué momento el consumo de la Cr es más beneficioso, los resultados en la literatura no son tan numerosos¹⁴. El principal objetivo de esta revisión, es analizar la diferente literatura científica existente sobre los protocolos de suplementación con Cr y su interacción con el momento de la ingesta, con el fin de evaluar si existe un efecto mayor de la dosis ergogénica

Figura 1. Mecanismos propuestos de la creatina.



considerada efectiva de Cr cuando esta es ingerida antes, después del entrenamiento o en otro momento del día.

Variables a considerar en la respuesta a suplementación con creatina

Las diferencias en la respuesta a la suplementación, deben ser consideradas por parte de los diferentes profesionales como parte del proceso de individualización del programa de alimentación y suplementación atendiendo a variables como el tipo de dieta y la edad.

Dieta vegetariana o vegana

La Cr se encuentra de forma natural en la carne y el pescado y en muy pequeñas cantidades en algunos vegetales, lo que hace, que debido a la disminución o ausencia de la ingesta de estos grupos de alimentos en vegetarianos o veganos, el consumo de Cr disminuya o esté prácticamente ausente¹⁵. Además, los atletas veganos, si no introducen suplementación con vitamina B12, pueden tener deficiencia de este micronutriente, interfiriendo en la síntesis endógena de metionina, y con ello, una menor biosíntesis de Cr¹⁶.

En estas poblaciones, se ha observado que el contenido de Cr en diferentes tejidos, como el músculo, el plasma y los glóbulos rojos es menor que en omnívoros, aunque no en el tejido cerebral¹⁷. Estudios realizados mediante el análisis de muestras de biopsia muscular del vasto lateral, han observado que los niveles de Cr total (Cr + PCr) son inferiores en vegetarianos que en omnívoros, en concreto: un 10 - 15% del total; un 7-10% de PCr y un 7 - 26% de la Cr¹⁸. Esto puede indicar, que la suplementación con CrM, puede ser interesante en aquellos atletas que sigan este tipo de patrón alimentario, debido a que niveles bajos de este aminoácido a nivel muscular, podrían afectar al rendimiento de alta intensidad debido a una aparición prematura de fatiga¹⁹. Así, los resultados derivados de una reciente revisión sistemática¹⁸, muestran como la suplementación con Cr en vegetarianos es efectiva para aumentar la Cr y PCr a niveles más elevados que los obtenidos en omnívoros. La

ingesta mínima recomendada para este tipo de población, se encuentra en torno a 1 g/d (cantidad que se encuentra en un filete)²⁰. Así, la suplementación con Cr en vegetarianos, puede ser una ayuda ergogénica eficaz para aumentar el rendimiento, sin existir actualmente datos concluyentes de que este efecto sea mayor al observado en omnívoros¹⁸.

Edad

A pesar de la amplia literatura de apoyo con respecto a la eficacia de la suplementación con Cr en atletas adultos, hay datos limitados disponibles en niños o adolescentes. Es probable que esta falta de literatura disponible sea atribuible a restricciones éticas, problemas de seguridad y desafíos metodológicos. Aunque comúnmente se haya desaconsejado su uso en niños y adolescentes²¹, no hay una evidencia de que existan peligros o efectos adversos para esta población²². De hecho, el único efecto secundario probado clínicamente, es el aumento de peso de 1-2 Kg, no existiendo evidencia de que su uso a corto o largo plazo (siempre que no se sobrepasen los 30 g/d durante un período de 5 años) pueda ocasionar efectos negativos sobre población sana desde la infancia hasta la vejez²³.

Algunos estudios, han mostrado que el contenido de Cr disminuye con la edad, lo que no se conoce es, si se debe a los bajos niveles de actividad física o al propio envejecimiento²⁴. Además, la cantidad y tamaño de las fibras de Tipo II disminuyen progresivamente con el envejecimiento, observando algunos estudios²⁵, que aquellos individuos con mayor cantidad de fibras de tipo II y mayor área de sesión transversal, responden mejor a la suplementación con Cr, lo que puede determinar que, los adultos mayores tengan una respuesta anabólica atenuada a la suplementación con Cr⁹.

Una reciente revisión²⁶ en la que se evaluó la suplementación de Cr combinada con ejercicio en adultos mayores sanos, mostró un efecto positivo con al menos 12 semanas de entrenamiento de resistencia. Su suplementación unida a un ejercicio de moderada a alta intensidad en personas de edad avanzada, podría provocar una mejora en la salud muscular. Cuestión que cobra especial importancia en todos los países con un envejecimiento progresivo dada la especial incidencia de morbilidad asociada a la sarcopenia, como por ejemplo, las fracturas provocadas por caídas.

Además de estos beneficios aplicables al entrenamiento y actividad física en las personas mayores, se han encontrado otros beneficios en la suplementación con Cr relacionados con una mayor capacidad de razonar rápidamente y pensar de forma abstracta, a lo que se conoce como "inteligencia fluida", refutándolo estudios de doble ciego realizados en sujetos de edad avanzada a los que se les ha sometido a pruebas de memoria^{27,28}. También se ha asociado un posible efecto útil en la atrofia muscular espinal y bulbar, ya que, durante el trascurso de dicha patología, se produce una disminución de los niveles de Cr intramuscular, posiblemente relacionada con la aparición de debilidad muscular en estos pacientes. Actualmente se están realizando ensayos clínicos para evaluar el uso de Cr como tratamiento para esta patología²⁹. También, se ha observado una relación entre su suplementación y la mejora del estado de salud pese al envejecimiento, con un mejor perfil lipídico, un menor crecimiento de compartimento grasa corporal, y una disminución del estrés oxidativo y de la resorción ósea entre otros efectos³⁰.

Seguridad de la creatina

Actualmente, no son muchos los estudios que han evaluado la seguridad de la Cr en comparación con sus efectos sobre el rendimiento o efecto en ciertas patologías^{31,32}. En la literatura científica, pueden encontrarse estudios sobre la seguridad de la CrM en hombres, observándose disfunción renal, síndrome compartimental en la piernas, rabdomiólisis, accidente cerebrovascular isquémico, fibrilación auricular, lesión hepática colestática aguda y hepatitis tóxica. Sin embargo, estos datos no han podido ser replicados por ensayos clínicos controlados por placebo³.

Recientemente, un estudio ha evaluado los resultados adversos de la suplementación con CrM sobre la salud en mujeres post puberales no embarazadas, concluyendo que dicho suplemento es seguro para esta población³. Conclusión similar a los resultados de otras revisiones realizadas en hombres o en estudios mixtos, donde la CrM, ingerida en las dosis y pautas recomendadas por los diferentes fabricantes y organismos relacionados con la nutrición deportiva en todo el mundo parece segura, no mostrándose ventajas por el uso de otro tipo de forma de Cr³¹, que además suelen tener un mayor costo en el mercado.

Protocolos de suplementación y dosis óptima de consumo

En el trabajo de Roger Harris *et al.*²⁰ descubrieron como la suplementación con CrM, aumentaba el contenido de Cr muscular en torno a un 20%. La mayoría de los estudios con Cr comúnmente han usado un protocolo basado en el estudio de Hultman *et al.*³³ donde se compararon diferentes protocolos y se obtuvo como más efectivo una suplementación con una fase de carga de 5-6 días en la que se consume una dosis estándar de 20 g/d o de 0,3 g/kg/d, seguida por una fase de mantenimiento de 2 gramos días o 0,03 g/kg/d.

Con respecto al protocolo de carga de Cr, un estudio reciente realizado con 17 hombres entrenados, mostró como ingestas de 20 g/d durante 5 días combinado con entrenamiento de fuerza, produjo un aumento del rendimiento³⁴. Sin embargo, la gran mayoría de estudios donde se ha evaluado los efectos de la suplementación de Cr con fase de carga y mantenimiento, han sido realizados en hombres. En el caso de mujeres, se realizó otro ensayo con el objetivo de valorar un aumento de la aptitud física, rendimiento o composición corporal, en respuesta a cuatro semanas de entrenamiento HIIT unida a una suplementación de Cr. En este caso, la suplementación inicial fue de 0,3 g/kg/d durante 5 días, seguido de una fase de mantenimiento de 0,1 g/kg /d durante 23 días, combinada con HIIT. El estudio concluyó que la adición de Cr, no mejoró la aptitud cardiorrespiratoria ni mejoró la composición corporal de las mujeres³⁵. No obstante, se requieren más estudios que analicen la influencia tanto del sexo como del género en la suplementación con Cr.

La fase de carga de Cr puede aumentar el peso corporal aproximadamente un 2%, debido a un aumento de agua intracelular ocasionada por el efecto osmótico de la Cr³⁶. Es importante advertir, que este efecto es necesario debido a que diferentes estudios han mostrado la activación de genes específicos osmosensibles en respuesta a la suplementación con Cr, y por tanto, forma parte de los mecanismo de acción³⁷.

En otros protocolos de suplementación, se opta únicamente por realizar una ingesta de 0,1 g/kg/día, si bien este último protocolo necesita más días para causar un efecto ergogénico³⁸. En este sentido, Galvan E, *et al.*³², realizaron un ensayo con 13 adultos sanos y activos físicamente, los cuales fueron divididos en 4 grupos, siendo cada uno suplementado con diferentes dosis de CrM (1,5 g, 3 g, 5 g y placebo respectivamente), con el fin de valorar los efectos dependientes de la dosis a los índices de seguridad y rendimiento en el ejercicio. Los autores concluyeron que hasta 3 g/d, la dosis es segura y eficaz respecto a los cambios de fuerza y composición corporal.

Yáñez-Silva A, *et al.*³⁹ realizaron un estudio con jóvenes futbolistas de élite con el objetivo de determinar los efectos de una suplementación de CrM en la potencia muscular. Para ello, se emplearon bajas dosis de consumo con una cantidad 0,03 g/kg/d medida durante unos 14 días. Los futbolistas fueron divididos en dos grupos, unos consumieron Cr y otros, placebo, además de ser un estudio realizado a doble ciego. Para medir los resultados, se usó el test anaeróbico de Wingate. Se apreciaron mejoras significativas comparando la potencia antes y después del periodo de suplementación. El grupo placebo también obtuvo mejoras (influidas por el propio entrenamiento o factores externos) pero no tan significativas como el grupo que consumió Cr.

Otro estudio en hombres⁴⁰ examinó el efecto de la llamada "fase de carga" analizando dos métodos de dosificar la ingesta diaria. Los sujetos se dividieron en dos grupos en el que durante 5 días consumieron CrM, un primero en el que ingirieron 4 x 5 g/d y un segundo que consumió 20 x 1 g/d en el que se obtuvo una menor excreción urinaria de Cr y metilamina, conduciendo a un aumento estimado de Cr en todo el cuerpo y muy probablemente en el músculo. Los autores concluyeron que una dosificación en pequeñas cantidades distribuida uniformemente a lo largo del día, generó una mejora en la retención corporal y muscular de Cr.

Timing óptimo en la suplementación con creatina

El *timing* o momento óptimo para el consumo de la Cr se ha tratado de dilucidar, sin embargo, los estudios al respecto son más limitados (Tabla 1) en comparación a otros suplementos^{14,41}.

Para hacer referencia a cuándo es más beneficioso el consumo de la Cr, la mayoría de estudios toman como referencia el de Antonio y Ciccone⁴² en el cual se comparan los efectos del suplemento antes y después de entrenar. En este, participaron 19 jóvenes varones fisioculturistas, llevando un entrenamiento programado de 5 días durante 4 semanas. El estudio demostró que 5 gr de ingestión de CrM post-entreno, generaba mayores beneficios en fuerza y mejoras en la composición corporal comparado con un consumo pre-entreno.

En un posterior estudio realizado por Candow *et al.*⁴³, observaron que 32 semanas de suplementación con Cr (0,1 g/kg) en adultos mayores sanos (50-71 años) inmediatamente después del entrenamiento de fuerza, condujeron a una mayor masa magra en comparación con su toma inmediatamente antes del ejercicio. Sin embargo, los aumentos en la fuerza muscular producidos por la Cr, se produjeron independientemente tras la ingestión.

La observación del estudio de Antonio y Ciccone⁴² no fue confirmada en otro estudio realizado por Candow *et al.*⁴⁴, cuyo objetivo era comparar los efectos de la suplementación con Cr antes versus después del ejercicio en un entrenamiento de fuerza. Esta vez, la muestra la formaron 22 adultos mayores sanos (9 hombres, 13 mujeres, entre 50 - 64 años), realizando un entrenamiento de fuerza con una duración de 12 semanas (3 días por semana). Se dividieron en dos grupos, los que consumían Cr antes y los que la consumieron después, comparado con un placebo. Durante el período de entrenamiento de 12 semanas, ambos grupos

Tabla 1. Características de estudios sobre el *timing* óptimo de la suplementación deportiva con creatina.

Autor	Participantes (N/género/edad)	Tipo de entrenamiento	Suplemento	Dosis	Duración	Momento de toma de suplemento	Resultados / Conclusiones
Cribb y Hayes (2006)	23 / hombres / 18-28 años	Entrenamiento de fuerza	Creatina + proteína + glucosa	1 g/kg (7 g/100 g de creatina)	10 semanas	Pre-entreno / post-entreno vs amanecer / anochechar	Mayor ganancia de masa muscular y aumentos en fuerza muscular en los momentos cercanos al entrenamiento
Antonio y Ciccone (2013)	19 / hombres / 23,1 ± 2,9 años	Fisioculturismo	Creatina	5 g	4 semanas	Pre-entreno vs post-entreno	Mejora en la fuerza y composición corporal con un consumo post-entreno
Candow <i>et al.</i> (2014)	22 (9 hombres; 13 mujeres) / 50-64 años	Entrenamiento de fuerza	Creatina	0,1 g/kg	12 semanas	Pre-entreno vs post-entreno	Cambios en la masa muscular o la fuerza similares independientemente del <i>timing</i> de consumo.
Candow <i>et al.</i> (2015)	64 / (38 mujeres; 26 hombres) / 50-71 años	Entrenamiento de fuerza	Creatina	0,1 g/kg	32 semanas	Creatina Pre-entreno vs creatina post-entreno vs placebo pre y post-entreno	Aumentos en masa muscular con creatina post-entreno. Aumento de fuerza muscular con creatina independientemente del <i>timing</i> .

experimentaron un aumento significativo en la masa magra de todo el cuerpo, así como un aumento de fuerza en el tren inferior y superior sin diferencias entre los grupos. Los autores concluyeron que los cambios en la masa muscular o la fuerza, fueron similares independientemente del timing de consumo.

De igual manera ocurrió en el estudio de Cooke *et al.*⁴⁵, que evaluó los efectos del consumo de Cr (con 5 g de carbohidratos adicional) después del ejercicio sobre la composición corporal y la fuerza muscular en 20 hombres adultos mayores (55-70 años) durante 12 semanas, participando en un entrenamiento de fuerza de alta intensidad programado. Después de la fase inicial de "carga" de 7 días, los participantes recibieron instrucciones de ingerir su suplemento dentro de los 60 minutos posteriores al ejercicio. La ingestión de CrM después del ejercicio, no proporcionó una mayor mejora de la composición corporal y la fuerza muscular que el entrenamiento de fuerza por sí solo. Aunque este estudio no comparó diferentes momentos de consumo del suplemento, estos resultados deben ser considerados en la presente revisión.

El propósito de otro estudio⁴⁶ fue examinar los efectos de la suplementación antes y después del entreno con la suplementación en otro momento del día (mañana y noche) sobre la hipertrofia muscular, la fuerza y la composición corporal durante un programa de fuerza de 10 semanas, demostrando mayor ganancia de masa muscular y aumentos en fuerza muscular cuando el suplemento se ingería en los momentos cercanos al entrenamiento. En este caso el suplemento contenía proteína, Cr y glucosa.

Una revisión¹⁴ se centró en evaluar el efecto del tiempo de Cr en la hipertrofia muscular y la fuerza, recogiendo parte de los estudios descritos en relación al *timing* en nuestra revisión, y aunque la literatura es limitada hasta el momento, parece que la suplementación con Cr antes y después de las sesiones de entrenamiento de resistencia, aumenta la masa y la fuerza del tejido magro. La revisión sugiere que la ingestión de Cr después del ejercicio, proporciona mayores beneficios musculares que la Cr previa al ejercicio¹⁴. La ingestión de este suplemento en los momentos próximos al entrenamiento, puede ser más beneficiosa que la ingestión de Cr en otros momentos del día, debido al aumento del flujo sanguíneo y la activación de la bomba de sodio-potasio⁴⁶ tras la entrada de Cr en músculo.

Por otra parte, serían deseables estudios que demostrasen la influencia de los ritmos circadianos sobre el timing de la Cr, para conocer su efecto sobre el rendimiento en el entrenamiento matutino *versus* el vespertino.

Conclusión

El protocolo de suplementación de Cr más efectivo constó de un consumo de 0,3 g/kg/d durante cinco días, seguido de un consumo de 0,03 g/kg/d consiguiendo de esta forma, una mayor reserva de PCr en el músculo esquelético.

Los estudios mostraron mayores beneficios cuando la ingesta de Cr se realizó en los momentos cercanos al entreno debido al mayor flujo sanguíneo, apuntando los estudios a mejoras significativas en un consumo post-entreno, debido a que la Cr puede aumentar la formación de glucógeno en el músculo y aumentar la sensibilidad a la insulina.

Conflictos de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Bibliografía

- Baltazar-Martins G, Brito de Souza D, Aguilar-Navarro M, Muñoz-Guerra J, Plata MDM, Del Coso J. Prevalence and patterns of dietary supplement use in elite Spanish athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019;16:30. doi:10.1186/s12970-019-0296-5
- Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med.* 2018;52:439-55. doi:10.1136/bjsports-2018-099027
- de Guingand DL, Palmer KR, Bilardi JE, Ellery SJ. Acceptability of dietary or nutritional supplementation in pregnancy (ADONS) - Exploring the consumer's perspective on introducing creatine monohydrate as a pregnancy supplement. *Midwifery.* 2020;82:102599. doi:10.1016/j.midw.2019.102599
- Chilibeck PD, Kaviani M, Candow DG, Zello GA. 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.* 2017;8:213-26. doi:10.2147/OAJSM.S123529
- Lanthers C, Pereira B, Naughton G, Trousselard M, Lesage FX, Dutheil F. Creatine Supplementation and Lower Limb Strength Performance: A Systematic Review and Meta-Analyses. *Sports Med.* 2015;45:1285-94. doi:10.1007/s40279-015-0337-4
- Santesteban Moriones V, Ibáñez Santos J. Ayudas ergogénicas en el deporte [Ergogenic aids in sport]. *Nutr Hosp.* 2017;34:204-215. Published 2017 Feb 1. doi:10.20960/nh.997
- Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev.* 2000;80:1107-13. doi:10.1152/physrev.2000.80.3.1107
- Terjung RL, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff PL, Hespel PJ, Israel RG, et al. American College of Sports Medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:706-17. doi:10.1097/00005768-200003000-00024
- Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, Cornish SM, Antonio J, Kreider RB. Variables Influencing the Effectiveness of Creatine Supplementation as a Therapeutic Intervention for Sarcopenia. *Front Nutr.* 2019;6:124. doi:10.3389/fnut.2019.00124
- Greenhaff PL. The nutritional biochemistry of creatine. *The Journal of Nutritional Biochemistry.* 1997;8(11):610-8.
- Rawson ES, Miles MP, Larson-Meyer DE. Dietary Supplements for Health, Adaptation, and Recovery in Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28:188-99. doi:10.1123/ijsem.2017-0340
- Burke DG, Chilibeck PD, Parise G, Candow DG, Mahoney D, Tarnopolsky M. Effect of creatine and weight training on muscle creatine and performance in vegetarians. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35:1946-55. doi:10.1249/01.MSS.0000093614.17517.79
- Kaviani M, Abassi A, Chilibeck PD. Creatine monohydrate supplementation during eight weeks of progressive resistance training increases strength in as little as two weeks without reducing markers of muscle damage. *J Sports Med Phys Fitness.* 2019;59:608-12. doi:10.23736/S0022-4707.18.08406-2
- Forbes SC, Candow DG. Timing of creatine supplementation and resistance training: a brief review. *J. Exerc. Nutr.* 2018;1:1-6.
- Rogerson D. Vegan diets: practical advice for athletes and exercisers. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:36. doi:10.1186/s12970-017-0192-9
- Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J. Health Res. Rev.* 2014;1, 5.
- Yazigi Solis M, de Salles Painelli V, Giannini Artioli G, Roschel H, Concepción Otaduy M, Gualano B. Brain creatine depletion in vegetarians? A cross-sectional ¹H-magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) study. *Br J Nutr.* 2014;111:1272-4. doi:10.1017/S0007114513003802
- Kaviani M, Shaw K, Chilibeck PD. Benefits of Creatine Supplementation for Vegetarians Compared to Omnivorous Athletes: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17:3041. doi:10.3390/ijerph17093041
- Venderley AM, Campbell WW. Vegetarian diets: nutritional considerations for athletes. *Sports Med.* 2006;36:293-305. doi:10.2165/00007256-200636040-00002
- Harris RC, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond).* 1992;83(3):367-74. doi:10.1042/cs0830367
- Greydanus DE, Patel DR. Sports doping in the adolescent: the Faustian conundrum of Hors de Combat. *Pediatr Clin North Am.* 2010;57:729-50. doi:10.1016/j.pcl.2010.02.008
- Jagim AR, Stecker RA, Harty PS, Erickson JL, Kerkisick CM. Safety of Creatine Supplementation in Active Adolescents and Youth: A Brief Review. *Front Nutr.* 2018;5:115. doi:10.3389/fnut.2018.00115

23. Kerkick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, *et al.* ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018;15:38
24. Rawson ES, Venezia AC. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. *Amino Acids.* 2011;40:1349-62. doi:10.1007/s00726-011-0855-9
25. Syrotuik DG, Bell GJ. Acute creatine monohydrate supplementation: a descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *J Strength Cond Res.* 2004;18:610-7. doi:10.1519/12392.1
26. Stares A, Bains M. The Additive Effects of Creatine Supplementation and Exercise Training in an Aging Population: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Geriatr Phys Ther.* 2020;43:99-112.
27. McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, Dyson RJ, *et al.* 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 (Berl).* 2006;185:93-103. doi:10.1007/s00213-005-0269-z
28. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci.* 2003;270:2147-50.
29. Hijikata Y, Katsuno M, Suzuki K, Hashizume A, Araki A, Yamada S, *et al.* Treatment with creatine monohydrate in Spinal and Bulbar Muscular Atrophy: protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *JMIR Res Protoc.* 2018;7:69.
30. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:18. doi:10.1186/s12970-017-0173-z
31. Jäger R, Purpura M, Shao A, Inoue T, Kreider RB. Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine. *Amino Acids.* 2011;40(5):1369-83. doi:10.1007/s00726-011-0874-6
32. Galvan E, Walker DK, Simbo SY, Dalton R, Levers K, O'Connor A, *et al.* Acute and chronic safety and efficacy of dose dependent creatine nitrate supplementation and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016;13:12.
33. Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol.* 1996;81:232-37. doi:10.1152/jappl.1996.81.1.232
34. Law YL, Ong WS, GillianYap TL, Lim SC, Von Chia E. Effects of two and five days of creatine loading on muscular strength and anaerobic power in trained athletes. *J Strength Cond Res.* 2009;23(3):906-914. doi:10.1519/JSC.0b013e3181a06c59
35. Forbes SC, Sletten N, Durrer C, Myette-Côté É, Candow D, Little JP. Creatine Monohydrate Supplementation Does Not Augment Fitness, Performance, or Body Composition Adaptations in Response to Four Weeks of High-Intensity Interval Training in Young Females. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2017;27:285-92. doi:10.1123/ijnsnem.2016-0129
36. Häussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet.* 1993;341:1330-2. doi:10.1016/0140-6736(93)90828-5
37. Bemben MG, Lamont HS. Creatine supplementation and exercise performance: recent findings. *Sports Med.* 2005;35:107-25. doi:10.2165/00007256-200535020-00002
38. Cooper R, Naclerio F, Allgrove J, Jimenez A. Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:33.
39. Yáñez-Silva A, Buzzachera CF, Piçarro IC, Januario RS, Ferreira LH, McAnulty SR, *et al.* Effect of low dose, short-term creatine supplementation on muscle power output in elite youth soccer players. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:5.
40. Sale C, Harris RC, Florance J, Kumps A, Sanvura R, Poortmans JR. Urinary creatine and methylamine excretion following 4 x 5 g x day(-1) or 20 x 1 g x day(-1) of creatine monohydrate for 5 days. *J Sports Sci.* 2009;27:759-66. doi:10.1080/02640410902838237
41. Naderi A, de Oliveira EP, Ziegenfuss TN, Willems MT. Timing, Optimal Dose and Intake Duration of Dietary Supplements with Evidence-Based Use in Sports Nutrition. *J Exerc Nutrition Biochem.* 2016;20:1-12.
42. Antonio J, Ciccone V. The effects of pre versus post workout supplementation of creatine monohydrate on body composition and strength. *J Int Soc Sports Nutr.* 2013;10:36. doi:10.1186/1550-2783-10-36.
43. Candow DG, Vogt E, Johannsmeyer S, Forbes SC, Farthing JP. Strategic creatine supplementation and resistance training in healthy older adults. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2015;40:689-94. doi:10.1139/apnm-2014-0498
44. Candow DG, Zello GA, Ling B, Farthing JP, Chilibeck PD, McLeod K, *et al.* Comparison of creatine supplementation before versus after supervised resistance training in healthy older adults. *Res Sports Med.* 2014;22:61-74. doi:10.1080/15438627.2013.852088.
45. Cooke MB, Brabham B, Buford TW, Shelmadine BD, McPheeters M, Hudson GM, *et al.* Creatine supplementation post-exercise does not enhance training-induced adaptations in middle to older aged males. *Eur J Appl Physiol.* 2014;114:1321-32. doi:10.1007/s00421-014-2866-1
46. Cribb PJ, Hayes A. Effects of supplement timing and resistance exercise on skeletal muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:1918-25. doi:10.1249/01.mss.0000233790.08788.3e