

ATUALIZAÇÃO

Creatina: exercício físico e funções terapêuticas

Creatine: physical exercise and therapeutic functions

Victor Araújo Ferreira Matos*, Amanda Helena Moreira**, Victor Hugo de Oliveira Segundo**, Nailton José Brandão de Albuquerque Filho, M.Sc.***, Gleidson Mendes Rebouças****, Thiago Renee Felipe****, Edson Fonseca Pinto, M.Sc.*****

Graduado em Nutrição, Universidade Potiguar (UNP), Natal RN, **Graduandos em Educação Física, Universidade Potiguar (UNP), Natal RN, *Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró RN, ****Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Sociedade, Universidade do Estado do Rio Grande do Norte (UERN), Mossoró RN, *****Doutorando do Programa de Pós-Graduação Biotecnologia. Universidade Potiguar (UNP), Natal RN*

Resumo

Atualmente, a creatina é considerada um dos poucos suplementos cujo efeito ergogênico comprovado é mais conhecido pelo aumento de força muscular ou ressíntese de adenosina trifosfato (ATP), a qual é utilizada em exercícios de força e curta duração. Entretanto, novas pesquisas sugerem outros benefícios da creatina como ação antioxidante, hipoglicemiante e como tampão energético, além de funções terapêuticas com uso e aplicação promissora em indivíduos com diabetes *mellitus*, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e distrofias musculares. Este estudo tem como objetivo explicar as principais funções da creatina e sua utilização sob seus parâmetros bioquímicos e fisiológicos, desde seu surgimento até aspectos atuais, que será apresentado através de atualizações dos principais estudos que surgiram relatando novos benefícios.

Palavras-chave: saúde, desempenho, exercício, substâncias ergogênicas.

Abstract

Currently, the creatine is considered one of the few supplements that have been proved to have ergogenic effects, and its effect is more known by increasing muscular strength or resynthesis of adenosine triphosphate (ATP), which is used in strength and short-time exercises. However, new researches suggest other creatine advantages such as antioxidant activity, hypoglycemic agent and as energy buffer, and further therapeutic functions with application in diabetes mellitus patients, congestive heart failure (CHF) and muscular dystrophies. This study aimed at explaining the main creatine functions and its use on biochemical and physiological parameters, from its emergence to current issues, which will be shown through updates of the major studies that have emerged reporting new benefits.

Key-words: health, performance, exercise, ergogenic substances.

Recebido em 17 de fevereiro de 2014; aceito em 21 de julho de 2014.

Endereço para correspondência: Nailton José Brandão de Albuquerque Filho, Av. Eng. João Hélio Alves da Rocha, 820/205, B. 10, Planalto, 59073-070 Natal RN, E-mail: nailtonalbuquerquefilho@gmail.com

Introdução

No início da era esportiva, a vantagem obtida pelos atletas de ponta era considerada uma barreira intransponível, ao passo que na atualidade a diferença entre atletas de elite nas competições é tão insignificante que um pequeno aperfeiçoamento na *performance* pode resultar em grande salto na classificação geral [1]. Tal melhora no desempenho pode ocorrer devido a vários recursos denominados de auxílio ergogênico. Este pode ser definido como qualquer técnica de treinamento, dispositivo mecânico, prática nutricional, método farmacológico ou técnica psicológica que podem melhorar a capacidade de desempenho do exercício ou as adaptações de treinamento [2].

Dentre as práticas nutricionais, existem as substâncias ergogênicas que permitem que um indivíduo suporte o treinamento intenso em maior grau, ajudando-o a recuperar mais rapidamente ou ajudá-lo a ficar livre de lesões e saudável durante o treinamento intenso [3]. Entre essas substâncias, a mais usada atualmente é a creatina (ácido α -metil guanidino acético) que é classificada como uma amina de ocorrência natural sintetizada endogenamente pelo fígado, rins e pâncreas, a partir dos aminoácidos glicina e arginina [4], podendo também ser obtida através da alimentação, especialmente pelo consumo de carne vermelha e peixes [5]. Cerca de 95% da creatina corporal está estocada no tecido muscular, no qual mais de 70% estão na forma fosforilada [6].

Alguns estudos indicam que a suplementação aguda com creatina pode elevar rapidamente o ganho de força e de massa muscular, principalmente, através do aumento do volume de água intracelular [7]. Estes efeitos geralmente estão associados à melhora no desempenho físico [5,8].

No entanto, algumas pesquisas têm sido realizadas com o objetivo de encontrar outros relevantes benefícios da suplementação com creatina, incluindo alguns efeitos sobre o estresse oxidativo celular e sobre a recuperação de lesões do tecido muscular [9,10], principalmente aquelas promovidas por exercícios exaustivos e de longa duração [11,12], assim como também ação hipoglicemiante em diabéticos tipo 2 [13], melhoras clínicas e fisiológicas em indivíduos portadores

de doenças musculares, artrite reumatoide, fibromialgia primária, problemas respiratórios e circulatórios [1].

Efeitos na composição corporal

Atualmente, os verdadeiros e possíveis efeitos da suplementação de creatina em atletas e desportistas sobre a massa corpórea vêm sendo muito discutidos em diferentes estudos. Alguns estudos demonstraram que o consumo de creatina em curto prazo é acompanhado de um aumento da massa corporal, principalmente, em atletas do sexo masculino, cujo ganho gira em torno de 0,7 a 2,0 kg de peso após 1 a 2 semanas de suplementação com altas doses (20-25 g/d) [14-16]. Segundo os autores, este ganho de peso pode ser justificado através de duas hipóteses: a retenção hídrica decorrente do alto poder de osmolaridade da creatina e o aumento da taxa de síntese de proteínas contráteis.

O aspecto relacionado à retenção hídrica tem sido apontado como a hipótese mais aceita e demonstrada mais frequentemente por diversos autores, no qual tem sido demonstrado que o tempo para “eliminação” da creatina captada pelo músculo durante o período de suplementação clássica é de no mínimo 28 dias. Pode-se afirmar que este período não é suficiente para induzir significativamente um crescimento de massa muscular, considerando-se que o processo de hipertrofia seja relativamente lento [17,18].

Porém, recentes evidências têm surgido sobre a suplementação de creatina poder efetivamente influenciar a transcrição gênica. Conforme o estudo de Safdar *et al.* [19] foi demonstrado que a suplementação de creatina por 10 dias é capaz de elevar a expressão de inúmeros genes envolvidos na regulação osmótica, síntese e degradação de glicogênio, remodelagem do citoesqueleto, proliferação e diferenciação de células satélites, reparo e replicação de DNA, controle da transcrição de RNA e morte celular.

Devido a não ter sido encontrado um aumento agudo na síntese proteica após a suplementação de creatina em estudos anteriores [20,21], Deldicque *et al.* [22] estabeleceram a hipótese de que a creatina poderia atuar em vias intracelulares

que precedem os processos de síntese proteica, regulando-as à longo prazo. No mesmo estudo, os autores investigaram os efeitos da creatina na expressão gênica de IGF muscular, ativador da via PI3K-AKT/PKB-mTOR, e nas expressões gênicas, proteica e fosforilada de p70s6k e 4E-BP1, efetores dessa mesma via.

Em estudo *cross-over*, os sujeitos foram submetidos à suplementação com creatina ou placebo e foram realizadas biópsias musculares no repouso, em 3h e 24h após sessão de treino de força para membros inferiores. Foi verificado pelos pesquisadores que a expressão gênica de IGF-I estava aumentada no repouso, em consequência da suplementação de creatina. Também foi observado aumento na fosforilação do 4E-BP1 com a suplementação após 24h [23].

Ao se embasar nos dados observados, é possível afirmar que a creatina atue tanto na melhora do estímulo aos processos de hipertrofia quanto na atrofia, uma vez que já foi demonstrado recentemente que o IGF exerce controle superior de ambas as vias tróficas. Porém, espera-se que estudos futuros investiguem melhor esse efeito [24].

Ação antioxidante

Sabe-se que as espécies reativas de oxigênio (ERO) são normalmente produzidas pelo metabolismo corporal e apresentam a capacidade de retirar elétrons de outros compostos celulares [25], que podem ser capazes de provocar lesões oxidativas em várias moléculas, e levar à perda total da função celular [26]. A realização de exercícios físicos aumenta a síntese de ERO, além de promover a lesão muscular e a inflamação [27,28].

Também tem sido demonstrado o fundamental papel antioxidante do aminoácido arginina na remoção de radicais O₂ - em células endoteliais, logo, levantou-se a hipótese de que a creatina também tivesse um efeito no metabolismo redox celular [29].

Uma das primeiras evidências da contribuição da creatina foi na redução do estresse oxidativo, na qual a administração do suplemento resultou em menor quantidade de radicais (O₂) e peroxinitrito (•OONO-) [9].

Todavia, não foram observadas menores quantidades de H₂O₂ e PL, o que sugeriu que as propriedades antioxidantes da creatina poderiam ser seletivas e bastante limitadas. Concomitante aos efeitos da creatina no estresse oxidativo um estudo avaliou o efeito da administração aguda com creatina (4 doses de 5 g/dia por 5 dias) sobre alguns marcadores de lesão e de inflamação, após uma corrida de 30 km. Os resultados demonstraram menor concentração de CK, LDH, prostaglandina-E₂ (PGE₂) e TNF- α no grupo suplementado com creatina, quando comparado com o grupo controle [10].

Tais fatos indicam que a creatina foi capaz de diminuir as lesões celulares e a inflamação induzida por exercícios exaustivos. Corroborando estes resultados, Kreider *et al.* [30] também verificaram que a suplementação aguda com creatina reduziu a concentração de alguns parâmetros indicativos de lesão muscular (CK e LDH) em atletas submetidos a uma longa temporada de treinamentos intensos.

Estudos realizados com suplementação de creatina previamente ao exercício intenso resultaram em queda, tanto na produção de amônia como na de hipoxantina [31]. Assim é possível que o aumento nos estoques intracelulares de creatina pelo treinamento físico, ou seu consumo adicional previamente à realização do exercício intenso, possa servir como antioxidante indireto, ou seja, a menor produção de hipoxantina em decorrência de tal procedimento poderia resultar em menor produção de espécies reativas de oxigênio na fibra muscular durante o exercício físico [31,32].

Tal função se torna relevante, principalmente, porque a creatina se encontra no sarcoplasma podendo proteger suas estruturas contra oxidação por espécies reativas de oxigênio durante o exercício físico, como, por exemplo, proteínas importantes na regulação metabólica, e atenuar o aparecimento da fadiga ou favorecer a recuperação após o exercício [33].

Lesão renal

Devido ao uso disseminado da suplementação de creatina entre atletas consistir em um fenômeno relativamente novo, tem havido uma

preocupação empírica sobre os efeitos deletérios da suplementação com creatina (Cr) sobre a função renal [34].

Pode-se afirmar que pelo armazenamento de creatina no músculo ocorrer, essencialmente, nos primeiros dias de suplementação e nos dias subsequentes, o excesso de creatina é parcialmente excretado pela urina. Um dos possíveis efeitos adversos mais discutidos no meio científico consiste na suspeita de que a suplementação de creatina poderia provocar um estresse renal [6].

Em alguns estudos foram relatados problemas de saúde renais associados com a suplementação de creatina. Estes são relatos isolados quando as dosagens recomendadas não foram seguidas ou houve um histórico de problemas de saúde anteriores, como doença renal, ou aqueles que tomaram medicação nefrotóxica e foi agravada pela suplementação de creatina [35,36].

Gualano *et al.* [13] atestaram que a suplementação de 5 g de creatina/dia por 12 semanas em indivíduos diabéticos submetidos a um programa de treinamento não gerou alterações na taxa de filtração glomerular, ureia sanguínea e urinária, albuminúria e proteinúria, indicando que a suplementação de creatina não afeta a função renal nesse grupo.

Analisando alterações em outros parâmetros bioquímicos, alguns estudos mostram que a suplementação de 20 g creatina/dia eleva os níveis de metilamina urinária e formaldeído, no entanto esse aumento não trouxe a produção fora da faixa normal saudável e não teve impacto sobre a função renal [37,38].

Quanto ao uso da creatina, os efeitos do protocolo de uma semana de suplementação de creatina (3 doses x 5 g/dia), seguido de um período de manutenção de 3 meses (5 g/dia) em pacientes cardíacos envolvidos em um programa de treinamento de resistência e endurance não melhoraram significativamente o desempenho, marcadores da função hepática e renal estavam dentro da normalidade, indicando a segurança do protocolo de suplementação de creatina aplicada [39].

Quanto ao tempo de uso, estudos disponíveis na literatura indicam que o uso agudo ou crônico (até 10 semanas) desse composto, em doses di-

árias de até 30 gramas não altera a função renal de indivíduos saudáveis e que a suplementação diária com doses baixas (1,5 g) até cinco anos também não têm provocado efeitos quaisquer sobre a função renal [40].

Estudos específicos relacionando a suplementação de creatina e função renal mostram que, embora a suplementação de creatina faça aumentar ligeiramente os níveis de creatinina, não há efeito progressivo a ponto de causar consequências negativas para a função renal e saúde em indivíduos saudáveis quando as recomendações de dosagem apropriadas sejam seguidos [36,41].

Funções terapêuticas

Achados recentes indicam que a creatina também apresenta importantes ações terapêuticas em inúmeras patologias caracterizadas por condições de atrofia, fraqueza muscular e disfunções metabólicas (musculares, ósseas, pulmonares e cerebrais). Evidências também indicam que a sua suplementação é capaz de prevenir os sintomas e/ou atenuar o quadro degenerativo em algumas desordens musculares, doenças do sistema nervoso central, acometimentos ósseos e metabólicos [5].

Um estudo randomizado, duplo-cego mostrou que ao utilizar a creatina em doses de 5 g/d por 6 meses era capaz de aumentar consideravelmente a contração voluntária máxima em indivíduos portadores de distrofia muscular de Duchenne [42].

Já em outro estudo que analisou os efeitos da suplementação de creatina em portadores de citopatia mitocondrial, notou-se que a quantidade de 150 mg/kg/d por 6 semanas foi suficiente para levar a redução no consumo de ATP, mostrando que o uso da creatina se faz promissor ao tratar tais tipos de patologias, principalmente pelo seu fácil acesso e baixo custo [43].

A suplementação de creatina também mostra benefícios no controle glicêmico de indivíduos portadores de diabetes *mellitus* tipo 2. Em estudo duplo cego, randomizado, que analisou os níveis de hemoglobina glicada após 12 semanas de treinamento em indivíduos diabéticos tipo II, notou-se que o grupo que consumiu creatina na dosagem de 5 g/d teve uma redução significativa em tais valores [13].

Ao estudar os efeitos da suplementação de 20 g/d de creatina por 6 semanas em portadores de insuficiência cardíaca congestiva, Kornblum *et al.* [44] mostraram aumento de força e peso corporal, apesar de não terem melhorado a qualidade de vida, fração de ejeção e potência aeróbia.

Ao analisar os possíveis efeitos da creatina no conteúdo ósseo, Chilibeck *et al.* [45], em estudo duplo cego randomizado, observou que a suplementação 0,3 g/dia de creatina durante 7 dias + 0,07 kg/peso durante 12 semanas era capaz de aumentar o conteúdo mineral ósseo, mostrando-se assim que a creatina é um suplemento promissor ao qual pode ter sua aplicação em uma vasta gama de patologias e não só voltado para a área esportiva, porém mais estudos são necessários para se especificar a melhor forma de uso e aplicação com segurança.

Conclusão

Conclui-se que os efeitos benéficos do consumo de creatina estão bem evidenciados na literatura no que tange a sua função como vetor na melhoria do desempenho esportivo, além de apresentar resultados promissores quando é utilizada como ferramenta terapêutica no tratamento de doenças crônico-degenerativas.

Referências

1. Tirapegui J. Nutrição, metabolismo e suplementação na atividade física. São Paulo: Atheneu; 2012.
2. Kreider RB, Leutholtz BC, Katch FI, Katch VL. Exercise and Sport Nutrition. Santa Barbara: Fitness Technologies Press; 2009.
3. Kreider RB, Wilborn CD, Taylor L, Campbell B, Almada AL, Collins R, et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr* 2010;7(7):2-43.
4. Walker JB. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* 1979;50:177-242.
5. Gualano B, Acquesta F, Ugrinowitsch C, Tricoli V, Serrão J, Lancha Junior AH. Efeitos da suplementação de creatina sobre força e hipertrofia muscular: atualizações. *Rev Bras Med Esporte* 2010;16(3):219-23.
6. Mendes RR, Tirapegui J. Creatina: o suplemento nutricional para a atividade física—conceitos atuais. *Arch Latinoam Nutr* 2002;52(2):117-27.
7. Cruzat VF, Rogero MM, Borges MC, Tirapegui J. Aspectos atuais sobre estresse oxidativo, exercícios físicos e suplementação. *Rev Bras Med Esporte* 2007;13(5):336-42.
8. Kreider RB. Effects of creatine supplementation on performance and training adaptations. *Mol Cell Biochem* 2003;244(1-2):89-94.
9. Lawler JM, Barnes WS, Wu G, Song W, Demaree S. Direct antioxidant properties of creatine. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;290(1):47-52.
10. Santos R, Bassit R, Caperuto E, Costa Rosa L. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. *Life Sci* 2004;75(16):1917-24.
11. Kreider RB. Species-specific responses to creatine supplementation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;285(2):725-6.
12. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiol Rev* 2000;80(3):1107-213.
13. Gualano B, Salles PV, Roschel H, Artioli GG, Junior M, Pinto LSA et al. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(5):770-8.
14. Feldman EB. Creatine: a dietary supplement and ergogenic aid. *Nut Rev* 1999;57(2):45-50.
15. Haff GG, Kirksey KB, Stone MH, Warren BJ, Johnson RL, Stone M et al. The effect of 6 weeks of creatine monohydrate supplementation on dynamic rate of force development. *J Strength Cond Res* 2000;14(4):426-33.
16. Mihic S, MacDonald JR, McKenzie S, Tarnopolsky MA. 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* 2000;32(2):291-6.
17. Finn J, Ebert T, Withers R, Carey M, Mackay M, Phillips J et al. Effect of creatine supplementation on metabolism and performance in humans during intermittent sprint cycling. *Eur J Appl Physiol* 2001;84(3):238-43.
18. Kutz MR, Gunter MJ. Creatine monohydrate supplementation on body weight and percent body fat. *J Strength Cond Res* 2003;17(4):817-21.
19. Safdar A, Yardley NJ, Snow R, Melov S, Tarnopolsky MA. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol Genomics* 2008;32(2):219-28.
20. Louis M, Poortmans JR, Francaux M, Berré J, Boisseau N, Brassine E et al. No effect of creatine supplementation on human myofibrillar and sarcoplasmic protein synthesis after resis-

- tance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285(5):1089-94.
21. Louis M, Poortmans JR, Francaux M, Hultman E, Berré J, Boisseau N et al. Creatine supplementation has no effect on human muscle protein turnover at rest in the postabsorptive or fed states. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284(4):E764-E70.
 22. Deldicque L, Louis M, Theisen D, Nielens H, Dehoux M, Thissen J-P, et al. Increased IGF mRNA in human skeletal muscle after creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(5):731-6.
 23. Zanchi NE, Lancha Jr AH. Mechanical stimuli of skeletal muscle: implications on mTOR/p70s6k and protein synthesis. *Eur J Appl Physiol* 2008;102(3):253-63.
 24. Burke DG, Candow DG, Chilibeck PD, MacNeil LG, Roy BD, Tarnopolsky MA, et al. Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults. *Int J Sport Nutr* 2008;18(4):389-98.
 25. Gleeson N, Eston R, Marginson V, McHugh M. Effects of prior concentric training on eccentric exercise induced muscle damage. *Br J Sports Med* 2003;37(2):119-25.
 26. Ingalls CP, Wenke J, Nofal T, Armstrong R. Adaptation to lengthening contraction-induced injury in mouse muscle. *J Appl Physiol* 2004;97(3):1067-76.
 27. Proske U, Morgan D. Muscle damage from eccentric exercise: mechanism, mechanical signs, adaptation and clinical applications. *J Physiol* 2001;537(2):333-45.
 28. Stupka N, Lowther S, Chorneyko K, Bourgeois J, Hogben C, Tarnopolsky M. Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. *J Appl Physiol* 2000;89(6):2325-32.
 29. Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, Passaro A, Manzoli N, Zuliani G, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production key role of l-arginine availability. *Circulation* 2000;101(11):1261-6.
 30. Kreider RB, Melton C, Rasmussen CJ, Greenwood M, Lancaster S, Cantler EC, et al. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes. *Mol Cell Biochem* 2003;244(1-2):95-104.
 31. Bellinger B, Bold A, Wilson G, Noakes T, Myburgh K. Oral creatine supplementation decreases plasma markers of adenine nucleotide degradation during a 1-h cycle test. *Acta Physiol Scand* 2000;170(3):217-24.
 32. McConell GK, Shinewell J, Stephens TJ, Stathis CG, Canny BJ, Snow RJ. Creatine supplementation reduces muscle inosine monophosphate during endurance exercise in humans. *Med Sci Sports Exerc* 2005;37(12):2054.
 33. Souza Junior T, Pereira B, Oliveira P. Efeitos da suplementação com CrH₂O sobre a quimioluminescência urinária em universitários submetidos a 8 semanas de treinamento de força. *Conexões* 2005;3(2):170-80.
 34. 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(1):33.
 35. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *J Ren Nutr* 2006;16(4):341-5.
 36. Yoshizumi WM, Tsourounis C. Effects of creatine supplementation on renal function. *J Herb Pharmacother* 2004;4(1):1-7.
 37. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, Poortmans JR. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino acids* 2011;40(5):1409-18.
 38. Sale C, Harris RC, Florance J, Kumps A, Sanvura R, Poortmans JR. Urinary creatine and methylamine excretion following 4x5 g·day⁻¹ or 20x1 g·day⁻¹ of creatine monohydrate for 5 days. *J Sports Sci* 2009;27(7):759-66.
 39. Cornelissen V, Defoor J, Stevens A, Schepers D, Hespel P, Decramer M et al. Effect of creatine supplementation as a potential adjuvant therapy to exercise training in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2010;24(11):988-99.
 40. Almada A, Mitchell T, Earnest C, eds. Impact of chronic creatine supplementation on serum enzyme concentrations. *Faseb Journal* 1996;20814-3998.
 41. Bizzarini E, De Angelis L. Is the use of oral creatine supplementation safe? *The J Sports Med Phys Fitness* 2004;44(4):411-6.
 42. Escolar DM, Buyse G, Henricson E, Leshner R, Florence J, Mayhew J et al. CINRG randomized controlled trial of creatine and glutamine in Duchenne muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2005;58(1):151-5.
 43. Kornblum C, Schröder R, Müller K, Vorgerd M, Eggers J, Bogdanow M et al. Creatine has no beneficial effect on skeletal muscle energy metabolism in patients with single mitochondrial DNA deletions: a placebo-controlled, double-blind 31P-MRS crossover study. *Eur J Neurol* 2005;12(4):300-9.
 44. Kuethe F, Krack A, Richartz B, Figulla H. Creatine supplementation improves muscle strength in patients with congestive heart failure. *Pharmazie* 2006;61(3):218-22.
 45. Chilibeck PD, Stride D, Farthing JP, Burke DG. Effect of creatine ingestion after exercise on muscle thickness in males and females. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1781-8.