

# Fiziološki učinci oralnog unosa kreatin monohidrata

---

**Pinjuh, Dominik**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, Department of biology / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Odjel za biologiju**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:181:648601>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-18**



**ODJEL ZA  
BIOLOGIJU**  
Sveučilište Josipa Jurja  
Strossmayera u Osijeku

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Department of biology, Josip Juraj Strossmayer University of Osijek](#)



Sveučilište J.J. Strossmayera u Osijeku

Odjel za biologiju

Preddiplomski studij biologije

Dominik Pinjuh

Fiziološki učinci oralnog unosa kreatin monohidrata

Završni rad

Mentor: doc.dr.sc. Valentina Pavić

Osijek, 2018.godina

**TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA**  
**Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku**  
**Odjel za biologiju**  
**Preddiplomski sveučilišni studij Biologija**  
**Znanstveno područje: Prirodne znanosti**  
**Znanstveno polje: Biologija**

**Završni rad**

## **FIZIOLOŠKI UČINCI ORALNOG UNOSA KREATIN MONOHIDRATA**

**Dominik Pinjuh**

**Rad je izrađen na:** Zavod za biokemiju i fiziologiju biljaka

**Mentor:** doc.dr.sc. Valentina Pavić

### **Kratak sažetak završnog rada:**

Kreatin je jedan od najpopularnijih dodataka prehrani kojeg koriste profesionalni sportaši jednako kao i pojedinci koji se sportom bave rekreativno. Suplementacija kreatinom u kombinaciji s vježbanjem pokazala je porast snage i pozitivan učinak na tjelesni sastav. Kreatin monohidrat je također pokazao korisne učinke u liječenju nekih neuroloških i neuromuskularnih bolesti. Kreatin monohidrat je prirodno prisutan u ljudskom tijelu, posebno u skeletnim mišićima. Oko 90 do 95% kreatina pohranjeno je u mišićima, a ostatak se nalazi u srcu, mozgu, jetri, bubrezima, testisima i gotovo svakoj stanici. Kreatin se uzima kao dodatak koji sudjeluje u povećanju proizvodnje energije u tijelu. Glavni zadatak kreatina je skladištenje fosfatnih skupina u obliku fosfokreatina, koji pomažu u oslobađanju energije i time pospješuje povećanje snage i rast mišićne mase. Svrha ovog završnog rada je naglasiti karakteristike kreatina, mehanizam djelovanja i učinke kreatinske suplementacije na ljudsko tijelo.

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Ključne riječi:** suplementacija, kreatin monohidrat, energija, sport, živčano-mišićne bolesti

**Rad je pohranjen:** na mrežnim stranicama Odjela za biologiju te u Nacionalnom repozitoriju završnih i diplomskih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu.

**BASIC DOCUMENTATION CARD****Bachelor thesis****Josip Juraj Strossmayer University of Osijek****Department of Biology****Undergraduate university study programme in Biology****Scientific Area:** Natural sciences**Scientific Field:** Biology**Physiological effects of oral creatine monohydrate intake****Dominik Pinjuh****Thesis performed at:** Subdepartment of plant ecophysiology and biochemistry**Supervisor:** Valentina Pavić, *Assistant Professor***Short abstract:**

Creatine is one of the most popular supplements that is widely used by professional athletes as well as recreational amateurs. Creatine supplementation has been shown to increase strength and body composition in most individuals when combined with exercise. Creatine monohydrate has also showed beneficial effects in treating some neurological and neuromuscular diseases. Creatine monohydrate is a molecule that is naturally present in the human body, especially in the skeletal muscles. About 90% to 95% of creatine is stored in muscles, with the rest found in the heart, brain, liver, kidneys, testes and almost every cell. Creatine is taken in supplement form to help boost the production of energy in the body. The main task of creatine is storing phosphate groups in the form of phosphocreatine, which support the release of energy and therefore help build strength and the growth of muscle mass. The purpose of this final work is to emphasize creatine characteristics, the mechanism of action and the effects of creatine supplementation on human body.

**Original in:** Croatian**Key words:** supplementation, creatine monohydrate, energy, sport, neuromuscular diseases**Thesis deposited:** on the Department of Biology website and the Croatian Digital Theses Repository of the National and University Library in Zagreb.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. KREATIN MONOHIDRAT- SVOJSTVA, UČINCI I DJELOVANJA .....	2
2.1. POVIJEST .....	2
2.2. OPIS .....	3
2.2.1. Nomenklatura.....	3
2.2.1.1 Kemijsko ime .....	3
2.2.1.2. Opće (kolokvijalno) ime.....	3
2.2.2. Formula.....	3
2.2.2.1 Empirijska formula, molekularna masa, CAS broj .....	3
2.2.2.2 Strukturna formula .....	3
2.2.3 Izgled, boja i miris .....	3
2.3. SINTEZA KREATINA I TRANSPORT .....	3
2.3.1. Sinteza.....	3
2.3.2. Transport.....	5
2.4. MEHANIZAM DJELOVANJA .....	7
2.5. FIZIOLOŠKI UČINCI KREATINA NA LJUDSKO TIJELO .....	9
2.5.1. Prilagodbe mišićnih vlakana .....	9
2.5.2. Trenutna anaerobna korist.....	9
2.5.3. Mišićna hipertrofija i aktivacija satelitskih stanica.....	10
2.5.4. Učinci kreatinske suplementacije na fizičke sposobnosti.....	11
2.5.5. Učinkovitost suplementacije kreatinom prije vježbanja i poslije vježbanja .....	15
2.5.6. Sigurnost i nuspojave suplementacije kreatinom.....	16
2.6. TERAPEUTSKA UPOTREBA.....	18
2.6.1. Alzheimerova bolest .....	18
2.6.2. Parkinsonova bolest .....	19
2.6.3. Huntingtonova bolest.....	19
3. ZAKLJUČAK.....	21
4. LITERATURA .....	

## Popis korištenih kratica

1-RM- broj maksimalnih ponavljanja

ADP- adenzin difosfat

AGAT- arginin-glicinska amidinotransferaza

ATP- adenzin trifosfat

BP- engl. *bench press*- vježba potisak sa klupe

BW- engl. *body weight*- tjelesna težina

CM- engl. *creatine monohydrate*- kreatin monohidrat

CMJT- engl. *Counter-Movement Jump Test*- skakački test

Cr- engl. *Creatine* kreatin

CreaT- engl. *Creatine Transporter*- kreatin transporter

FFM- engl. *Fat-Free mass*- masa bez masti

FM- engl. *Fat mass* -masa masti

GAMT- gvanidinoacetatna N-metiltransferaza

GLUT-4- engl. *glucose transporter 4*- transporter glukoze 4

IET- engl. *Isometric Endurance Test*- test izdržljivosti

IGF1- engl. *insulin-like growth factor* - inzulinski faktor rasta

$K_M$ - Mihaelis-Menten konstanta

MxS- maksimalna snaga

PCr- engl. *Phosphocreatine*- fosfokreatin

POST-SUPP- grupa koja je uzimala kreatin poslije vježbi

PRE-SUPP- grupa koja je uzimala kreatin prije vježbi

Rec- engl. *Recovery*- oporavak

RPRT- sprinterski test

tCr- ukupna zaliha kreatina

USD- američki dolar

VO<sub>2</sub>- aerobni kapacitet

## 1. UVOD

Živa bića imaju potrebu za stalnim dotokom slobodne energije kako bi održavali osnovne procese: mehanički rad stezanja mišića i staničnih pokreta, aktivni prijenos molekula i iona, te sintezu makromolekula i drugih biomolekula iz jednostavnih preteča. Dok fototrofni organizmi tu energiju dobivaju „hvatanjem“ sunčeve energije, kemoatotrofna bića, uključujući i ljude, dobivaju je oksidacijom hranjivih tvari proizvedenih od strane fototrofa. ATP je univerzalna „valuta“ slobodne energije u biološkim sustavima i njezinom hidrolizom u adenozin-difosfat (ADP) i ortofosfat ( $P_i$ ) oslobodi se mnogo slobodne energije. Kreatin-fosfat ili fosfokreatin je spoj s visokim potencijalom prijenosa fosforilne skupine koji u mišićima kralježnjaka služi kao skladište fosforilne skupine koja se lako može prenijeti na ADP te na taj način regenerirati ATP iz ADP-a. Upravo taj spoj kreatina ima važnu ulogu u obnovi visoko energetske molekule ATP čije će karakteristike ovaj završni rad opisati (Stryer i sur., 2013).

Kreatin monohidrat je prehrambeni dodatak popularan među sportašima, jer je potvrđeno da oralni unos kreatinskog dodatka pokazuje povećanje sadržaja (koncentracije) kreatina i fosfokreatina u mišićima. Visoke koncentracije kreatina mogu povećati mišićnu sposobnost za održavanje visokih stopa ATP-a za vrijeme intenzivnih napora. Također dodatak kreatin monohidrata pokazuje povećanje individualne sposobnosti u očuvanju snage za vrijeme intenzivnih izvedbi (Dash i sur., 2002).

Kreatin je dio adenozin trifosfat (ATP)/ fosfokreatin (PCr) fosfatnog energetskog sustava gdje ima funkciju spremnog i dostupnog izvora fosfata za nadopunu, odnosno obnovu ATP-a. Osim toga suplementacija kreatinom pokazala se korisnom u liječenju nekih bolesti kao što su mišićna atrofija ili umor izazvan smanjenom proizvodnjom energije. Također nedavne studije ukazuju da bi kreatin mogao biti koristan u liječenju neurodegenerativnih bolesti poput Huntingtonove, Alzheimerove i Parkinsonove bolesti (Alraddadi i sur., 2018).

Povećane mišićne zalihe kreatina i njegovog fosforiliranog oblika, fosfokreatina nude terapijske prednosti tako što sprječavaju pretjerano iscrpljivanje ATP-a, potiču sintezu proteina, smanjuju njihovu razgradnju i stabiliziraju biološke stanične membrane (Persky i Brazeau, 2001).

Cilj ovog završnog rada je naglasiti karakteristike kreatina, mehanizam djelovanja te fiziološke učinke suplementacije kreatin monohidratom na ljudski organizam.

## **2. KREATIN MONOHIDRAT- SVOJSTVA, UČINCI I DJELOVANJA**

### **2.1. POVIJEST**

Kreatin je 1832. otkrio francuski znanstvenik Michel Eugene Chevreul, koji je iz mesa ekstrahirao novi organski sastojak i nazvao ga kreatinom po grčkoj riječi za meso, „*kreas*“. Justus von Liebig, 1847. godine, potvrdio je da je kreatin redoviti sastojak životinjskog mesa. Sredinom 1880-ih u urinu je otkriven kreatinin, za kojeg su kasnije istraživači pretpostavljali da je izveden iz kreatina i povezan s ukupnom mišićnom masom. Krajem dvadesetih godina prošlog stoljeća znanstvenici su otkrili da se intramuskularne zalihe kreatina mogu povećati unoseći (ingestijom) kreatin u višim količinama od normalnih. Fosfokreatin (PCr), fosforilirani oblik kreatina, otkriven je 1927. godine i potvrđena je njegova uključenost u potrošnju energije prilikom vježbanja. Kreatin-kinaza, enzim koji katalizira PCr, otkriven je tek 1934. (Singh i Dash, 2009; Williams i sur., 1999).

Iako je utjecaj kreatina na fizičke performanse dobro dokumentiran od ranog dvadesetog stoljeća, u javnosti se pojavio nakon Olimpijade u Barceloni 1992. godine, kada je nekoliko novina izvijestilo o upotrebi kreatina kod nekoliko zlatom okrunjenih sportaša. Kreatinski dodatci dizajnirani za pojačavanje snage nisu bili komercijalno dostupni sve do 1993. godine kada je tvrtka EAS (*Experimental and Applied Sciences*) uvela spoj na tržište sportske prehrane pod imenom „*Phosphagen*“. Od tog su vremena uvedeni brojni kreatinski dodaci, s najznačajnijim napredcima koji su se pojavili 1998. godine, s lansiranjem prvog kreatin-ugljikohidrat-alfa-lipid dodatka (suplementa) „*Cell-Tech*“, od strane *Muscle Tech Research and Development*-a, a 2003. godine uveden je prvi kreatin etil esterski dodatak. Do sada je najopsežnije istraženi i dokazani brend dodatak kreatina marke „*Cell-Tech*“, koji do danas ostaje jedan od najčešće korištenih dodataka kreatina u svijetu (Singh i Dash, 2009; Tarnopolsky i sur., 2001).

Kreatin etil ester također vrlo brzo postaje široko korišten oblik kreatina, a mnoge tvrtke danas nude i kreatinske monohidratne dodatke i kreatinske etil esterske dodatke.



Kreatin monohidrat (400 milijuna USD-a u godišnjoj prodaji u SAD-u) još uvijek lako nadvisuje sve ostale oblike kreatina (Singh i Dash, 2009).

## 2.2. OPIS

### 2.2.1. Nomenklatura

#### 2.2.1.1 Kemijsko ime

N-(Aminoiminometil)-N-metilglicin; N-amidinosarkozin; ( $\alpha$ -metil-gvanido) acetatna kiselina; N-metil-N-gvanilglicin; metilglikoziamin

#### 2.2.1.2. Opće (kolokvijalno) ime

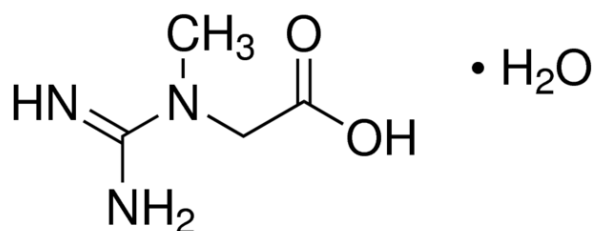
Kreatin monohidrat

### 2.2.2. Formula

#### 2.2.2.1 Empirijska formula, molekularna masa, CAS broj

$C_4H_9N_3O_2 \cdot H_2O$ , 149.15 g/mol, CAS 6020-87-7

#### 2.2.2.2 Strukturna formula



**Slika 1.** Strukturna formula kreatin monohidrata (Web 1.).

### 2.2.3 Izgled, boja i miris

Kreatin je bijeli, kristalni, prah bez mirisa koji tvori čistu i bezbojnu otopinu u vodi.

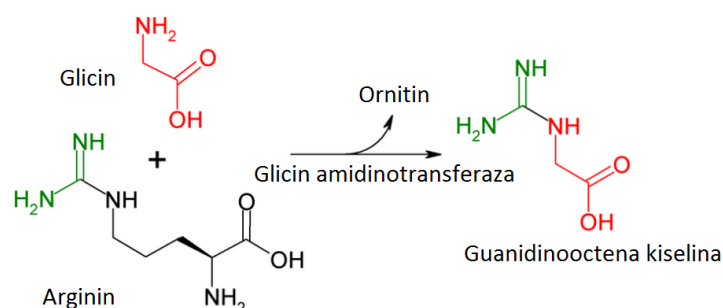
## 2.3. SINTEZA KREATINA I TRANSPORT

### 2.3.1. Sinteza

Kreatin je raspoređen u tijelu kroz 95% pronađenog kreatina u skeletnim mišićima (Walker, 1979). Ostalih 5% zaliha kreatina nalazi se u mozgu, jetri, bubrezima i testisima

(Walker, 1979). Kreatin se unosi prehranom (~1g/dan kod prehrane svezjeda) i sintetizira u jetri, bubrezima i gušterači (~1g/dan). Glavnina sinteze kod čovjeka događa se u jetri i bubrezima (Walker, 1979; Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000). Prehrambeni unos i endogena proizvodnja kreatina odgovara spontanoj razgradnji fosfokreatina i kreatina do kreatinina brzinom od 2.6% i 1.1% po danu (Walker, 1979). Stoga, proizvodnja kreatinina od kreatina i PCr iznosi 2 g/dan bazirana na prosječnoj težini osobe od 70 kg i ukupnoj zalihi od 120 g kreatina (Walker, 1979). Kreatinin se po nastanku difuzijom premješta u krvotok i uklanja iz tijela glomerularnom filtracijom. Prilikom suplementacije kreatinom, kod ljudi je opažena smanjena endogena proizvodnja, međutim nakon završetka suplementacije stope endogene proizvodnje vraćaju se na normalnu razinu (Walker, 1979). Također cirkulirajuće razine kreatinina rastu proporcionalno suplementaciji (Persky i Brazeau, 2001; Volek i sur., 2000; Schedel i sur., 1999; Kamber i sur., 1999).

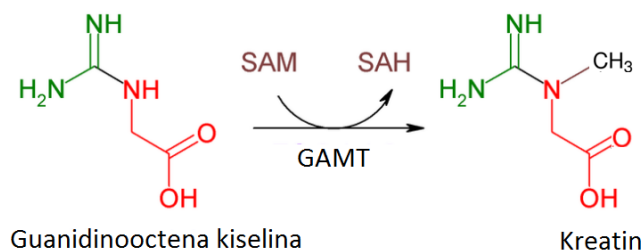
Kreatin se dobiva iz glicina i arginina stvaranjem gvanidinoacetata i ornitina u reakciji kataliziranoj arginin-glicinskom amidinotransferazom (AGAT) (Walker, 1979; Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000). Prvi stupanj biosinteze prikazan je na Slici 2.. Gvanidinoacetat se formira u bubrezima i prenosi preko krvi u jetru (Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000).



**Slika 2.** Prvi stupanj biosinteze kreatina (preuzeto i prilagođeno prema Web 2.).

U jetri, metilna skupina iz metionina, pronađena kao S-adenozilmetionin, donirana je gvanidinoacetatu pomoću gvanidinoacetatne N-metiltransferaze (GAMT) (Slika 3.) (Walker, 1979; Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000). Na taj način nastaje novi spoj- metilgvanidinoacetat ili skraćeno kreatin. Odlučujući korak u sintezi kreatina je nastanak gvanidinoacetata pomoću AGAT enzima (Walker, 1979; Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000). Kreatin ima sposobnost inhibicije AGAT enzima mehanizmom povratne sprege (Walker, 1979; Wyss i Kaddurah-Daouk, 2000). Drugi čimbenici koji pokazuju

učinke regulacije sinteze kreatina uključuju hormon štitnjače, hormon rasta, testosteron, ornitin i izostanak prehrane (npr. post, nedostatak vitamina E) (Persky and Brazeau, 2001; Wyss and Kaddurah-Daouk, 2000; Walker, 1979).



**Slika 3.** Drugi stupanj biosinteze kreatina (preuzeto i prilagođeno prema Web 2.).

### 2.3.2. Transport

U tijelu se, na mjestu proizvodnje nalaze male količine kreatina, pa se kreatin mora transportirati iz područja sinteze na područja skladištenja i uporabe. Tipično, organi koji sadrže najviše razine AGAT i/ili GAMT enzima imaju najnižu razinu kreatin kinaze, enzima odgovornog za fosforilaciju kreatina u PCr (Walker, 1979). Budući da je kreatin proizveden samo u pojedinim organima, a korišten u drugim, mora ući u krv kako bi dosegao druga tkiva kao što su npr. skeletni mišići. Stanični unos kreatina po organima kritičan je zbog potencijalnog smanjenja regulacije ovih sustava s kroničnom izloženosti kreatinu (Persky i Brazeau, 2001; Guerrero-Ontiveros i Wallimann, 1998).

Jednom kada je u krvi, kreatin se prenosi u tkivo prema koncentracijskom gradijentu kroz transporter koji ovisi o natriju i kloridu (CreaT – engl. *Creatine Transporter*). CreaT je sličan transporterima za dopamin, gvanidino  $\gamma$ -aminomaslačnu kiselinu i taurin (Guerrero-Ontiveros i Wallimann, 1998). Mjesto ekspresije ovih transportera odgovara ekspresiji kreatin kinaze jer je mRNA za CreaT pronađena u bubrezima, srcu, skeletnom mišiću, mozgu, testisima i debelom crijevu, ali ne i u jetri, gušterači i tankome crijevu (Sora i sur., 1994; Nash i sur., 1994; Guimbal i Kilimann, 1993).  $K_M$  za CreaT kreće se od 20 do 160 mM ovisno o vrsti i mjestu transportera (tj. crvenim krvnim stanicama, makrofagima, tipu mišićnih vlakana) (Willott i sur., 1999; Sora i sur., 1994; Schloss i sur., 1994; Guimbal i Kilimann, 1993; Moller i Hamprecht, 1989; Loike i sur., 1986; Ku i Passow, 1980). Razine kreatina u krvi razlikuju se među vrstama

(štakor > miš > zec > čovjek). Tablica 1. prikazuje razinu kreatina i  $K_M$  kreatin transportera u krvi kod različitih vrsta (Persky i Brazeau, 2001).

Tablica 1: Vrijednosti krvnih nivoa kreatina i  $K_M$  kreatin transportera među različitim vrstama (preuzeto i preuređeno prema Persky i Brazeau, 2001).

Vrsta	Kreatin u Krvu	$K_M$
	$\mu\text{M}$	$\mu\text{M}$
Govedo	30000	187 <sup>a</sup>
Pas	50-100	
Čovjek	50-100	15 <sup>a</sup> , 20 <sup>f</sup> , 30 <sup>c</sup>
Miš	200	45 <sup>d</sup> , 110 <sup>e</sup>
Zec	150	35 <sup>a</sup>
Štakor	500-600	22 <sup>a</sup> , 46 <sup>a</sup> , 73 <sup>b</sup> , 160 <sup>b</sup> , 40-60 <sup>e</sup>

Legenda: <sup>a</sup> klonirani transporter, <sup>b</sup> čitav mišić, <sup>c</sup> bijela krvna stanica, <sup>d</sup> astroglia, <sup>e</sup> stanična kultura (L6 ili G8), <sup>f</sup> crvena krvna stanica

Ukupna zaliha kreatina ovisi o tipu vlakna skeletnih mišića. Tip II mišićnih vlakana (brza mišićna vlakna) imaju više razine kreatina i PCr-a (Casey i sur., 1996; Kushmerick i sur., 1992; Meyer i sur., 1985). Kod glodavaca tip IiA i IiB vlakana sadrži ~32 mM PCr-a i 7 mM kreatina dok tip I mišićnih vlakana (spora mišićna vlakna) u glodavaca sadrži ~16 mM PCr-a i 7 mM kreatina (Persky i Brazeau, 2001). Stoga unos kreatina ovisi o tipu mišićnog vlakna. Kod ljudi su određene intramuskularne zalihe kreatina od približno 125 mmol kg<sup>-1</sup> u čistom mišiću s približno 60 % ukupnih zaliha kreatina u formi PCr-a (Hultman i sur., 1996; Casey i sur., 1996; Balsom i sur., 1995; Harris i sur., 1992). Općenito razine ukupnog kreatina u ljudskim mišićima mogu biti u rasponu od 110 do 160 mmol kg<sup>-1</sup> mišićnog tkiva (Persky i Brazeau, 2001; Harris i sur., 1974).

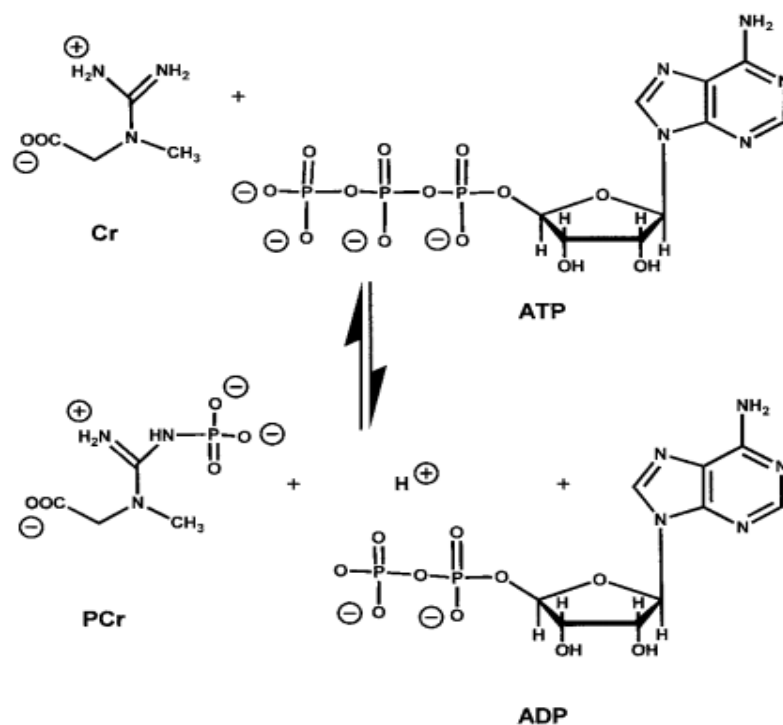
Kateholamini, inzulinski faktor rasta 1 (IGF-1), inzulin i vježbanje mogu utjecati na ukupan unos kreatina u skeletne mišiće. Odom i sur. (1996) koristili su G8 mišje stanične linije skeletnog mišića za proučavanje učinaka  $\alpha$ - i  $\beta$ -agonista, IGF-1 i inzulina na prihvaćanje kreatina. Hormoni štitnjače (T3) povećali su sadržaj ukupnog kreatina (tCr) do 3 puta u odnosu na kontrole, a IGF-1 je povećao sadržaj tCr za 40 do 60% u odnosu na kontrole. Inzulin pri 3 nM stimulira akumulaciju tCr za 2,3 puta u odnosu na kontrolu. Druge studije su pokazale da i inzulin i ugljikohidrati povećavaju nakupljanje tCr u ljudi i glodavaca (Persky i Brazeau, 2001; Steenge i sur., 1998, 2000; Green i sur., 1996a,b; Haugland i Chang, 1975).

Vježbanje je također pokazalo stimulacijske učinke na unos kreatina (Harris i sur., 1992; Robinson i sur., 1999). Pretpostavljeno je da je povećano uzimanje uzrokovano pojačanim protokom krvi, no promjene kinetike transporta nisu isključene. Moguće je da vježbanje može povećati translokaciju CreaT na mišićnu membranu sličnu učincima koji se vide između vježbanja i GLUT-4 translokacije (Persky i Brazeau, 2001; Thorell i sur., 1999).

## **2.4. MEHANIZAM DJELOVANJA**

Kreatin-fosfat kao energetska pufera sudjeluje u održavanju stalne koncentracije ATP-a u mišićima tijekom iznenadnih napora ili drugih fizičkih aktivnosti koje bi u suprotnom iscrpile stanične zalihe ATP-a. Intenzivno vježbanje ili kratko razdoblje zahtjevnih pokreta mogu iscrpiti stanične zalihe ATP prije nego što hormonalne promjene mogu aktivirati glikogen fosforilazu ili hormon-osjetljivu lipazu. Glukoza u plazmi je lako dostupan izvor energije koji se može koristiti tijekom iznenadne ili iscrpne vježbe. Međutim, smanjenje glukoze u plazmi nije poželjno jer je glukoza potrebna središnjem živčanom sustavu, konkretnije mozgu. PCr formiran u mitohondrijama putuje do kontraktilnih proteina u citoplazmi mišićnih vlakana. Kontrakcija kontraktilnih proteina miofibrila povezana je s hidrolizom ATP-a u ADP. Neposredno obnavljanje ATP-a katalizira druga kreatin kinaza, koja se nalazi na miofibrilu, koja katalizira konverziju PCr u kreatin (Bidlack, 2000).

Reakcija prikazana na Slici 4. odvija se za vrijeme intenzivne aktivnosti kada su molekule ATP-a potrebne za opskrbu mišića energijom prilikom eksplozivnih pokreta, posebice tijekom početne faze vježbanja. Jednako tako reakcija je i reverzibilna pa se tijekom relaksacije mišića odnosno tokom odmora zaliha PCr obnavlja. Što su veće zalihe PCr, to se dulje može obavljati intenzivna mišićna aktivnost (Persky i Brazeau, 2001).



**Slika 4.** Reverzibilna reakcija obnove zaliha ATP-a i PCr-a (preuzeto i prilagođeno prema Persky i Brazeau, 2001).

Prilikom dugotrajnog i iscrpnog vježbanja snižava se pH zbog nakupljanja mliječne kiseline, odnosno laktata. Proizvodnja ATP-a iz PCr neutralizira kiselost (H<sup>+</sup>) i na taj način kreatin povećava prag zamora i mogućnost intenzivnog fizičkog vježbanja (Persky i Brazeau, 2001).

Molekula PCr ima zwitter-ion prirodu u vidu negativnog naboja na fosfatnoj skupini i pozitivnog naboja na gvanidino skupini. Formiranje polarnog PCr „zaključava“ kreatin u mišiće i omogućuje njegovo zadržavanje jer naboj sprječava prolazak kroz biološke membrane (Greenhaff, 1997). Također PCr održava stabilnost stanične membrane tako da se veže za fosfolipidne glave i tako smanjuje fluidnost membrane i smanjuje gubitak citoplazmatskog sadržaja kao što su unutarstanični enzimi (npr. kreatin kinaze). Za razliku od PCr, kreatinin nema naboja što mu omogućuje spontan prijelaz preko membrane i izlazak van (Persky i Brazeau, 2001; Bidlack, 2000).

## **2.5. FIZIOLOŠKI UČINCI KREATINA NA LJUDSKO TIJELO**

### **2.5.1. Prilagodbe mišićnih vlakana**

Kontrakcija mišića vezana je s vrbovanjem motornih jedinica tipa I i tipa II koje sadrže tip I i tip II mišićnih vlakana. Tip I skeletnih mišićnih vlakana karakteriziran je s debljim ne-kontraktilnim proteinima, sporijim miozin ATP-aza enzimima i smanjenom brzinom degradacije umjesto povećanom brzinom sinteze. Nasuprot tome, skeletna mišićna vlakna tipa II imaju manju gustoću ne-kontraktilnih proteina, brže miozin ATP-aza enzime i oslanjaju se na povećanu stopu sinteze proteina kako bi se povećala veličina poprečno prugastih vlakana. Metabolizam korišten za dobivanje ATP-a za miozinske motorne jedinice pojedinog mišićnog vlakna ovisi o naporu vježbe. Za aerobne, ponavljajuće aktivnosti, mišićne motorne jedinice tipa I s niskim pragom podražaja oslanjaju se na sustav oksidativnog metabolizma. Nasuprot tome vježbe kratkog trajanja, visokog intenziteta i velike snage ovise o sustavu ATP/PCr i anaerobnom metabolizmu glikolize (Kraemer i sur., 2013). Kod Tipa II mišićnih vlakana u čijem je središtu sustav ATP/PCr suplementacija kreatinom ima priliku biti korisna za bioenergetiku prilikom izvođenja mišićnih kontrakcija. Mišićna vlakna tipa II u mirovanju imaju 5-15% veće koncentracije PCr od mišićnih vlakana tipa I zbog svoje uloge u aktivnostima veće siline i snage. Također i stopa degradacije PCr je veća kod vlakana tipa II u odnosu na vlakna tipa I (Greenhaff i sur., 1994). Suplementacija kreatinom povećava ekspresiju mRNA za miozinske kontraktilne proteine te koncentraciju kreatina/PCr u oba tipa mišićnih vlakana, s većim povećanjem kod vlakana tipa II zbog njihove veće veličine (Kraemer i sur., 2013; Willoughby i Rosene, 2001).

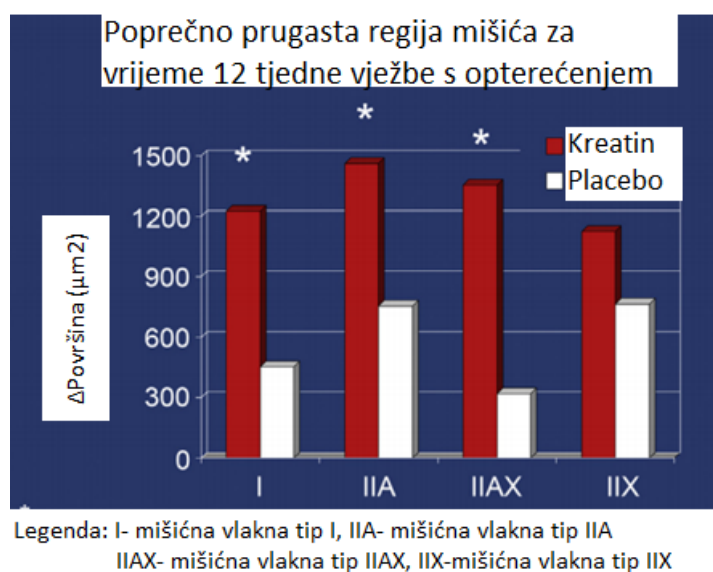
### **2.5.2. Trenutna anaerobna korist**

Unos kreatin monohidrata može poboljšati kvalitetu svake vježbe koja zahtijeva rad ATP/PCr sustava (Kraemer i sur., 1993). Kao što je prije opisano, akutni učinak suplementacije kreatinom je povećanje zaliha PCr za brzu resintezu ATP-a, smanjeno iscrpljivanje zaliha PCr, te odgoda umora. Također PCr povećava kapacitet izvođenja kratkih vježbi, odgađa početak umora, omogućava oporavak između setova ponavljanja vježbi i poboljšava cjelokupnu kvalitetu treninga. Suplementacija kreatinom povećava mišićnu snagu i povećava broj ponavljanja izvedenih na danom opterećenju nakon 5 do 7

dana (sa ili bez treninga) (Volek i sur., 1997; Greenhaff i sur., 1994; Balsom i sur., 1993). Suplementacija kreatinom (20-30 g/dan) unutar 5-7 dana pomaže u održavanju sile i snage za vrijeme ponovljenog skakanja (Volek i sur., 1996; Bosco i sur., 1997), plivanja i iscrpnih vožnji biciklom. Na primjeru izlazne snage za vrijeme vježbe čučanj- skok ispitani su učinci kreatina bez treninga i s opterećenim treningom. Skupine koje nisu trenirale imale su povećanje izlazne snage od 8% i 16% u maksimalnom „*bench pressu*“ (vježba potisak sa klupe) i nogama, dok su skupine koje su trenirale imale povećanje od 18% i 42%. To pokazuje da povećanje unutarstaničnog kreatina može poboljšati jačinu i snagu vježbi tako što se povećaju zalihe PCr (Kraemer i sur., 2013; Arciero i sur., 2001).

### 2.5.3. Mišićna hipertrofija i aktivacija satelitskih stanica

Povećani rad, snaga ili proizvodnja energije sa suplementacijom kreatina omogućuje kvalitetniju aktivnost vježbanja i bržu stopu hipertrofije mišićnih vlakana tijekom vremena. Potvrđeno je da 12 tjedana izvođenja vježbi s opterećenjem u kombinaciji s unosom i punjenjem kreatina odnosno zasićivanjem mišića kreatinom od 6 g/dan ili 25 g/dan za vrijeme prvog tjedna i dozom održavanja zaliha od 5 g/dan povećava: mišićnu masu bez masti (eng. „*fat free mass*“), obujam bedra, poprečno prugasta vlakna i mišićnu snagu. Suplementacija kreatinom povećava napredak (dobitak mase) ne samo u mišićnim vlaknima tipa II nego i u mišićnim vlaknima tipa I kao što je pokazano na Slici 5. (Willoughby i sur., 2001.; Volek i sur., 1999).



**Slika 5.** Usporedba poprečno prugaste regije mišića za vrijeme 12 tjedne vježbe s opterećenjem (preuzeto i prilagođeno prema Kraemer i sur., 2013).



Skeletni mišići su jedinstveni, sastoje se od višejezgrenih stanica i svaki mionukleus je odgovoran za određenu količinu proteinskih vlakana te je povećanje količine proteina u vlaknu pod kontrolom jednog mionukleusa. Dakako povećanje mišićnih vlakana od oko 15-25% zahtjeva dodavanje više mionukleusa kako bi se uspješno povećala proteinska mišićna masa (Kadi i sur., 2000). To se postiže putem satelitskih stanica, nediferenciranih zaliha matičnih stanica pronađenih između sarkolema skeletnog mišića (Snijders i sur., 2009). Satelitske stanice mogu doprinijeti novoj generaciji mionukleusa ili mogu diferencirati u mioblaste koji služe za popravak mišićnih vlakana i regeneraciju. Grupa znanstvenika pokazala je povećanje broja satelitnih stanica po mišićnom vlaknu u grupama ispitanika koji su konzumirali kreatin ili proteine u količini od 6 g/dan tijekom 4,6 i 16 tjedna treninga s opterećenjem (Snijders i sur., 2009). Međutim, samo je kreatinska skupina pokazala porast u mišićnom mionukleusnom sadržaju i povećanje poprečno prugaste regije mišićnog vlakna tijekom 16 tjedana. Ovi rezultati ukazuju na činjenicu da kreatin igra važnu ulogu u diferenciranju satelitskih stanica u mionukleus, omogućujući povećanje sinteze proteina kada je broj mionukleusa ključan faktor hipertrofije mišićnih vlakana (Olsen i sur., 2006). Nadalje suplementacija kreatinom igra ulogu kofaktora prilikom genske transkripcije zajedno s miogenim transkripcijskim faktorima (Myo-D, MRF-4, myogenin) u regulaciji ekspresije gena za miozinski teški lanac. Nakon 10 tjedana suplementacije kreatinom koja je uključivala prvi tjedan punjenja kreatinom (20 g/dan) i narednih 9 tjedana doze održavanja (5 g/dan) uz vježbanje od 3 puta tjedno dobiveni su rezultati koji pokazuju pozitivnu vezu u veličini mišićnih vlakana i ekspresiji MRF-4 proteina. Na temelju tih rezultata, znanstvenici smatraju da je povećanje veličine mišićnih vlakana uzrokovano povećanim brojem mionukleusa dobivenih iz satelitskih stanica, a kreatin je odigrao važnu ulogu u pojačanju miogenog transkripcijskog faktora MRF-4. Prema tome, čini se da se suplementacija kreatinom podudara sa staničnim mehanizmima hipertrofije mišića povezanih s treningom opterećenja (Kraemer i sur., 2013; Willoughby i sur., 2003; Hespel i sur., 2001).

#### **2.5.4. Učinci kreatinske suplementacije na fizičke sposobnosti**

Znanstvenici su tokom prvih istraživanja proučavali ergogene učinke kratkoročnog uzimanja kreatina. U tipičnoj studiji, doza od 5 g kreatina davana je 4 puta na dan kroz 5 do 7 dana radi postizanja povećanja mišićnog kreatina. Kontrolna grupa je dobivala placebo (glukozu ili neku drugu relativno inertnu tvar) na način da ni ispitanici niti

znanstvenici nisu znali kome je što dano dok nije završilo testiranje. Većina studija je pokazala da se brzina ili snaga prilikom sprintova, tj. prilikom svake eksplozivne aktivnosti u trajanju od nekoliko sekundi do nekoliko minuta povećala, obično za 5-8 %. Ponavljanje izvođenja sljedećih sprintova također se povećalo i kada odmor između dva sprinta nije dopuštao potpuni oporavak. U tom slučaju, cjelokupna izlazna snaga se povećala za 5-15 %. Osim toga, jednostruko izvođenje vježbi snage i okomitog skoka s maksimalnom snagom može se povećati za 5-10 % uslijed kreatinske suplementacije. Poboljšanje u izvođenju vježbi povezano je sa količinom pohranjenog kreatina u mišićima, naročito u tipu II mišićnih vlakana (Kreider, 1998; Casey i sur., 1996).

Nakon toga, znanstvenici su proučavali učinke dugoročnog uzimanja kreatina. U tim studijama tjedno punjenje tijela kreatinom u dnevnoj dozi iznosilo je i do 25 g, nakon čega je uslijedilo tromjesečno razdoblje održavanja količina kreatina sa smanjenom ili sličnom dnevnom dozom (2-25 g). Trening se nastavio u uobičajenom rasporedu u grupi koja je konzumirala kreatin i u grupi koja je dobivala placebo. Uočen je veći napredak u izvođenju pojedinačnih sprintova, ponavljanih sprintova i u snazi (5-15 %) u grupi koja je konzumirala kreatin (Kreider, 1998).

Kreatin može utjecati na povećanje fizičkih sposobnosti kroz različite mehanizme koji su izneseni u Tablici 2. Poboljšanje kapaciteta vježbanja pripisuje se povećanom sadržaju tCr i PCr, što rezultira većom resintezom PCr, poboljšanom metaboličkom učinkovitošću i/ili poboljšanom kvalitetom treninga. Sljedeća tablica prikazuje ergogene prednosti suplementacije kreatinom (Bird, 2003).

Tablica 2: Sažetak istraživanja koja pokazuju ergogeni učinak suplementacije kreatinom (preuzeto i preuređeno prema Bird, 2003).

Studija	Protokol	Ispitanici	Doziranje kreatinom	Učinak
Izquierdo i sur. 2002	Isprekidano intenzivno vježbanje 1-RM MxS; CMJT; RPRT; MDRT	19 dobro istreniranih rukometaša	20 g/danu kroz 5 dana	Značajno poboljšanje u MxS, manji umor, poboljšane sprinterske mogućnosti, značajno povećanje tjelesne mase (0,6 kg)

Mujika i sur. 2000	Isprekidano visoko intenzivno vježbanje CMJT; 6 × 15 m sprintevi; IET; rec CMJT	17 dobro istreniranih nogometaša	20 g/danu kroz 5-7 dana	Poboljšane sprinterske mogućnosti i poboljšane skakačke sposobnosti, značajno povećanje tjelesne mase (0,6 kg)
Becque i sur. 2000	Vježbe izdržljivosti Vježbe s postepenim povećanjem težine 2x tjedno; 6 - tjedni program vježbanja za snagu ruku	23 izdržljivih sportaša	20 g/danu kroz 5 dana + 2 g/danu kroz 6 tjedana	29.9%-tno povećanje maksimalne mišićne snage ruku, značajno povećanje tjelesne mase (2,0 kg), bezmasna masa (1,6 kg)
Meir, 1995	Petomjesečno profesionalno rugby natjecanje	17 profesionalnih rugby igrača	5 ciklusa punjenja od 20 g/danu kroz 4 dana, praćeno apstinencijom od 3 dana kroz 3 tjedna	35,3% manja brzina umora, brži oporavak nakon sprinta, brži oporavak nakon treninga
Jacobs i sur. 1997	Bicikliranje do iscrpljenosti pri 125% VO <sub>2</sub>	26 muškaraca i žena različitog stupnja utreniranosti	20 g/danu kroz 5 dana	Značajno povećanje u unosu kisika i vremenu iscrpljivanja, značajno povećanje tjelesne mase (0,7 kg)

Legenda: *1 RM* maksimalno ponavljanje, *MxS* maksimalna snaga, *CMJT* skakački test, *RPRT* sprinterski test, *IET* test izdržljivosti, *rec* oporavak, *VO<sub>2</sub>* aerobni kapacitet

Međutim nisu sve studije (Tablica 3) dokazale ergogenu korist od kreatinske suplementacije. U tom smislu, niz dobro kontroliranih studija ukazuje da kreatinska suplementacija ne povećava: jednostruke ili višestruke sprinterske izvedbe, rad obavljen za vrijeme seta vježbi s maksimalno intenzivnim mišićnim naporom, maksimalnu snagu i maksimalnu izdržljivost. Što više, jedna studija je izvijestila da je izdržljivosti prilikom trčanja bila slabija, moguće zbog povećanja tjelesne mase (Kreider, 1998; Balsom i sur., 1993).

U analizi tih studija, čini se da je kreatinska suplementacija manje učinkovita u sljedećim situacijama: kada je dnevna doza kreatina, kroz 5 dana, iznosila 20 g ili manje; kada su male doze (2 - 3 g/dan) korištene bez početne faze „punjenja“ tijela s visokim dozama; u studijama s relativno malo ispitanika; kada se niz sprintova izvodio s vrlo kratkim ili vrlo dugim periodom odmora između sprintova. Također je moguće da se individualne razlike (varijabilnost) svakog pojedinca u odgovoru na kreatinsku suplementaciju mogu uzeti u obzir nedostatka pozitivnih učinaka kreatina (Vandenberghes i sur, 1996). Dakle, iako je većina studija pokazala da kreatinska suplementacija može poboljšati fizičke sposobnosti, ergogeni učinci kreatina neće djelovati na svakoga jednako (Kreider, 1998).

Tablica 3: Sažetak istraživanja koja pokazuju ergogeni učinak suplementacije kreatinom (preuzeto i preuređeno prema Bird, 2003).

Studija	Protokol	Ispitanici	Doziranje kreatinom	Učinak
Delecluse i sur. 2003	Trčanje 2 x 40 m sprintevi, 5 min odmor 6 x 40 m sprintevi, 30 s odmor	12 dobro treniranih muških i ženskih reprezentativaca 100 i 200 m	35g/kg/dan kroz 6 dana	Bez učinka na brzinu sprinta. Beznačajno povećanje tjelesne mase od 0,3 kg
Finn i sur. 2001	Bicikliranje, 4 x 20 s sprintevi, 20 s odmor između sprinteva	16 triatlonaca	20 g/d kroz 5 dana	Bez učinka na višestruke cikluse sprintanja s uključenim periodom odmaranja od 20 s. Značajno povećanje tjelesne mase od 0,81 kg
Deutekom i sur. 2000	Izokinetičke vježbe za koljeno, ekstenzija prilikom najveće brzine kontrakcije, bicikliranje uz 2 x 30 s sprint	23 dobro istreniranih veslača	20 g/d kroz 6 dana	Bez učinka na mišićne sposobnosti ili maksimalnu snagu tijekom vožnje u sprintu. Značajno povećanje tjelesne mase od 1,6 kg
Snow i sur. 1998	Bicikliranje 1 x 20 s maksimalni sprintevi	8 aktivnih, ali neutreniranih muškaraca	30 g/d kroz 3 dana	Bez promjene na mjerenju snage. Značajno povećanje tjelesne mase od oko 1 kg

Mujika i surl. 1996	Plivanje 3 × 25 m 3 × 50 m 3 × 100 m	20 državnih i međunarodnih plivača i plivačica	20 g/d kroz 5 dana	Bez značajnog učinka na izvedbe. Značajno povećanje tjelesne mase od 0,7 kg
------------------------	---	--	--------------------------	---

### 2.5.5. Učinkovitost suplementacije kreatinom prije vježbanja i poslije vježbanja

Nakon brojnih studija koje su potvrdile da suplementacija kreatin monohidratom utječe na povećanje veličine mišićnih vlakana, sintezu miozinskog proteinskog teškog lanca, aktivaciju satelitskih stanica kao i povećanje unutarmišićnih koncentracija ATP-a i PCr-a postavlja se pitanje kakav utjecaj na sastav tijela i snagu ostavlja suplementacija prije odnosno poslije vježbanja u kombinaciji treninga s opterećenjem.

U eksperimentu je sudjelovalo 19 muškaraca koji se rekreativno bave *bodybuildingom*. Ispitanici su nasumično bili podijeljeni u dvije grupe. Jedna grupa je konzumirala 5 g kreatin monohidrata neposredno prije treninga, dok je druga grupa uzimala 5 g neposredno nakon treninga. Ispitanici su trenirali 5x tjedno kroz 4 tjedna izvodeći vježbe s opterećenjem za prsa-ramena-triceps, leđa-biceps, noge i brojne druge (Antonio i Ciccone, 2013).

Učinci različite suplementacije unutar vremena u kombinaciji s vježbama s opterećenjem iskazani su kao promjene (prije i poslije treninga) u tjelesnom sastavu i izmjerenim sposobnostima među dvije suplementacijske skupine. Rezultati prikazani u Tablici 4 pokazuju da se suplementacija kreatinom nakon treninga pokazala korisnijom u vidu porasta tjelesne mase i tjelesne mase bez masti te porastu broja maksimalnih ponavljanja u vježbi „*bench press*“, dok udio masti i ukupna tjelesna težina nisu dostigli naročiti značaj (Antonio i Ciccone, 2013).

Tablica 4: Sastav tijela i snaga (preuzeto i preuređeno Antonio i Ciccone, 2013)

		Prije testiranja	Poslije testiranja	Srednja promjena
PRE-SUPP N = 9	BW (kg)	82.5 ± 10.5	82.9 ± 10.6	0.4 ± 2.5
POST-SUPP N = 10		78.1 ± 10.4	78.9 ± 10.0	0.8 ± 0.9
PRE-SUPP	FFM (kg)	66.7 ± 6.9	67.6 ± 7.6	0.9 ± 1.8
POST-SUPP		65.9 ± 8.0	67.9 ± 8.6	2.0 ± 1.2
PRE-SUPP	FM (kg)	15.4 ± 4.9	15.3 ± 5.5	-0.1 ± 2.0

POST-SUPP		13.00 ± 4.0	11.8 ± 3.6	-1.2 ± 1.6
PRE-SUPP	% Tjelesne masti	18.4 ± 4.1	18.2 ± 5.1	-0.2 ± 2.2
POST-SUPP		16.9 ± 4.8	15.0 ± 4.7	-1.9 ± 2.3
PRE-SUPP	1-RM BP	96.7 ± 21.9	103.3 ± 19.5	6.6 ± 8.2
POST-SUPP		103.2 ± 24.0	110.9 ± 25.4	7.7 ± 6.2

Legenda: *PRE-SUPP* grupa koja je uzimala kreatin prije vježbi, *POST-SUPP* grupa koja je uzimala kreatin poslije vježbi, *1-RM* broj maksimalnih ponavljanja, *BP* „bench press“, *BW* tjelesna težina, *FFM* masa bez masti, *FM* masa masti .

Glavna ograničenja ove studije su mali broj ispitanika, kao i kratko trajanje eksperimenta. Buduće studije trebale bi istražiti suplementacijske učinke kreatina koristeći utrenirane pojedince na duže vremensko razdoblje (Antonio i Ciccone, 2013).

### 2.5.6. Sigurnost i nuspojave suplementacije kreatinom

U studijama s predoperativnim i postoperativnim pacijentima, ispitanicima koji ne treniraju redovno i vrhunskim sportašima u kojima su se koristile kreatinske doze od 1,5 do 25 g po danu, kroz period od godinu dana, jedina nuspojava je bila dobitak na tjelesnoj težini (Balsom i sur., 1994). Neki znanstvenici su izrazili zabrinutost zbog učinaka koje kreatinska suplementacija može imati na normalno funkcioniranje bubrega. Specifične studije o suplementaciji kreatina, funkciji bubrega i/ili sigurnosti zaključuju da, iako suplementacija povećava razinu kreatinina, ne postoji progresivni učinak koji bi izazvao negativne posljedice na funkciju bubrega i zdravlje već zdravih pojedinaca ako se slijede pravilne preporuke o doziranju. Pokazalo se da suplementacija kreatinom u iznosu od 20 g/danu povećava razinu mokraćnog metilamina i formaldehida; to međutim nije dovelo do proizvodnje tih spojeva izvan normalnih zdravih okvira i nije imalo utjecaja na funkciju bubrega (Cooper i sur., 2012; Kreider, 1998).

U novije vrijeme provedeno je nasumično istraživanje koje je uključivalo šestomjesečno vježbanje s opterećenjem uz suplementacijsku intervenciju kod starijih muškaraca i žena (u dobi većoj od 65 godina). Ispitanici su bili svrstani u suplementacijsku ili placebo grupu. Suplementacijska skupina dobivala je 5 g kreatin monohidrata, 2 g dekstroze i 6 g konjugirane linoleinske kiseline po danu, dok je placebo skupina konzumirala 7 g dekstroze i 6 g ulja šafranike po danu. Primjena kreatin monohidrata pokazala je znatno veće učinke na poboljšanje mišićne izdržljivosti, snage u izokinetičkoj ekstenziji koljena, masi bez masnoće i smanjenju masnoga tkiva u usporedbi s placebo.

Nadalje, suplementacijska skupina je imala porast kreatinina u serumu, ali to nije pokazalo negativni utjecaj na funkciju bubrega (Cooper i sur., 2012; Tarnopolsky i sur., 2007).

Također, neki su znanstvenici analizirali učinke protokola koji je uključivao fazu punjenja kreatin monohidratom (3×5 g/dan) praćenu periodom od 3 mjeseca održavanja (5 g/dan) kod srčanih bolesnika uključenih u program treninga izdržljivosti i snage. Iako dodatak CM nije značajno povećao učinak, pokazatelji bubrežne i jetrene funkcije bili su unutar normalnih raspona ukazujući na sigurnost primijenjenog suplementacijskog protokola (Cooper i sur., 2012; Cornelissen i sur., 2010).

Studija koja je proučavala učinke dugotrajne (0,8 do 4 godine) suplementacije CM na propisane prednosti prilikom treninga, sugerira da nema negativnih učinaka na zdravlje (uključujući grčeve ili ozljede mišića) uzrokovanih dugotrajnom konzumacijom CM. Osim toga, unatoč brojnim anegdotnim tvrdnjama, čini se da bi dodatak kreatina imao pozitivne utjecaje na grčeve mišića i dehidraciju. Utvrđeno je da kreatin povećava ukupan udio tjelesne vode mogućim smanjenjem rizika od dehidracije, smanjenjem brzine znojenja, snižavanjem tjelesne temperature i smanjenjem brzine otkucaja srca. Nadalje, suplementacija kreatinom ne povećava simptome niti negativno utječe na stanje hidratacije ili termoregulacije sportaša koji vježbaju u vrućim uvjetima. Osim toga, pokazalo se da unos CM smanjuje stopu percipiranog napora prilikom treninga u vrućim uvjetima (Cooper i sur., 2012; Lopez i sur., 2009; Hadjicharalambous i sur., 2008; Dalbo i sur., 2008; Watson i sur., 2006; Schilling i sur., 2001).

Važno je napomenuti da kreatinska suplementacija smanjuje endogenu produkciju kreatina u tijelu, no razine se vraćaju u normalu nakon kratkog vremenskog razdoblja kada se suplementacija prekine. Studije su izvijestile da je potrebno oko 4 tjedna nakon prestanka uzimanja kreatinske suplementacije da se sadržaj mišićnog kreatina i fosfokreatina vrati na razine prije suplementacije (Cooper i sur., 2012; Persky i Brazeau, 2001; Kreider, 1998).

Na temelju dostupnih istraživanja, može se zaključiti da je kreatinska suplementacija zdravstveno sigurna kada se uzima u količinama koje su predviđene na deklaraciji proizvoda i opisane u literaturi.

## **2.6. TERAPEUTSKA UPOTREBA**

Pored uloge koju kreatin ima u održavanju stanične energetske homeostaze, opažena je i terapijska učinkovitost suplementacije kreatinom u neurološkim poremećajima kod kojih je prisutno značajno oštećenje energetskeg metabolizma. Iako molekularni mehanizmi nisu još posve razjašnjeni, kreatinska suplementacija pokazala se korisnom kod raznih životinjskih staničnih modela neurodegenerativnih bolesti kao što su Alzheimerova, Parkinsonova, Huntingtonova. Iako su mehanizmi neuroprotekcije za svaku bolest neznatno različiti, osnovna pretpostavka je da kreatin poboljšava ukupnu bioenergetiku i smanjuje mitohondrijske nedostatke svojstvene za pojedinu bolest (Adhietty i Beal, 2008).

### **2.6.1. Alzheimerova bolest**

Značajke Alzheimerove bolesti uključuju: značajan gubitak neurona, taloženje izvanstaničnih plakova, i nastanak unutarstaničnih neurofibrilarnih čvorova. Kod osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti vrlo rano je opaženo oštećenje energetskeg metabolizma u vidu disfunkcije mitohondrijskog elektron transportnog lanca. Nadalje, zamijećena su oštećenja mitohondrijske DNA, lipida i proteina u odnosu na zdrave pojedince. Sveukupno gledajući, nedostaci stanične bioenergetike, mitohondrijska disfunkcija, mitohondrijima posredovan oksidacijski stres doprinose progresiji ove bolesti. Upravo povišeni oksidacijski stres utječe na smanjenje aktivnosti kreatin kinaze u mozgu oboljelih pacijenata tako što modificira visoko osjetljivi cisteinski ostatak enzima (Selkoe 1999; Small i McLean 1999; Hoyer 2004). U prilog tome idu smanjene razine PCr u mozgu oboljelih i smanjeni oksidacijski metabolizam u kasnijim stadijima bolesti. Oksidativni stres oštećuje jednako i citosolnu i mitohondrijsku kreatin kinazu koja zatim smanjuje sintezu PCr (Burklen i sur., 2006). Ograničene zalihe PCr koje su dostupne u moždanom tkivu oboljelih brzo se iscrpljuju prilikom pretvorbe ADP u ATP i to uzrokuje nastanak suviška kreatina. Iako zalihe kreatina u mozgu oboljelih ukazuju na uzaludnost i neučinkovitost moguće suplementacije kreatinom, koja bi samo izazvala daljnja povećanja zalihe kreatina, pokazalo se da kreatin poboljšava mentalnu koncentraciju, pamćenje i učenje. Iako suplementacija kreatinom ne može popraviti staničnu bioenergetiku ako je kreatin kinaza inaktivirana zbog oksidativnih oštećenja u kasnijim stadijima Alzheimerove bolesti, moguće je da suplementacija može popraviti bioenergetske stanične potrebe u



ranim fazama bolesti kada je djelovanje kreatin kinaze oslabljeno, ali i dalje funkcionalno (Aksenov i sur., 2000). Sljedeća korisna funkcija kreatina je prevencija oksidativno inducirane inaktivacije kreatin kinaza izoenzima, na način da sprječava pretvorbu oktamerskog kreatin kinaza enzima u nefunkcionalni dimerski oblik. Tako povišene razine kreatina izazvane suplementacijom mogu zaštititi sustav kreatin kinaza enzima i potencijalno odgoditi inaktivaciju kreatin kinaze od strane reaktivnih kisikovih čestica, kao što se događa u oboljelih od Alzheimerera (Adhihetty i Beal, 2008).

### **2.6.2. Parkinsonova bolest**

Parkinsonova bolest je neurodegenerativni poremećaj obilježen progresivnom bradikinezijom, drhtanjem (tremor), abnormalnim kretanjem. Na molekularnoj razini bolest je praćena gubitkom neurona i/ili disfunkcijom dopaminergičkih neurona smještenih u crnoj tvari srednjeg mozga što na kraju dovodi do potisnute aktivacije ili funkcije neurona u motornom korteksu (Beal 2003). Različiti su mehanizmi koji doprinose gubitku neurona ili njihovoj disfunkciji, ali vjeruje se da su mitohondrijska disfunkcija i oksidativni stres središnji čimbenici u patogenezi ove bolesti. Također se pokazalo da neurotoksin 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin (MPTP) uzrokuje značajna oštećenja neuronskog energetskog metabolizma, smanjenje produkcije ATP i vodi do selektivnog gubitka dopaminergičkih neurona. ATP je glavni izvor energije u mozgu, i njegova produkcija je čvrsto povezana s kreatin kinaza sustavom, pretpostavlja se da bi suplementacija kreatinom mogla imati učinkovitu primjenu kod oboljelih. Oralna suplementacija kreatinom pokazala se kao značajna zaštita od MPTP- potaknutog gubitka dopamina kod miševa (Matthews i sur., 1999). Nadalje, otkriveno je da suplementacija kreatinom štiti od gubitka dopaminergičkih neurona u crnoj tvari *substantia nigra* srednjeg mozga koji se bojavu Nisslom i imunoreaktivni su na tirozin hidroksilazu. Daljnje studije trebale bi pokazati učinkovitost suplementacije kreatinom na usporavanje progresije bolesti i pružiti dugoročnu koristi oboljelim osobama (Adhihetty i Beal, 2008; Thomas i Beal 2007).

### **2.6.3. Huntingtonova bolest**

Huntingtonova bolest je nasljedni progresivni neurološki poremećaj karakteriziran abnormalnim „plesnim“ pokretima, nedostatkom koordinacije, smanjenjem određenih mentalnih sposobnosti i nekih aspekata ponašanja. Uzrokovana je prekomjernim trinukleotidnim ponavljanjima (CAG) u huntington genu što rezultira abnormalnim

ponavljanjima aminokiseline glutamina u huntingtonovu proteinu. Huntington protein je zatim rasprostranjen širom živčanog i perifernog tkiva gdje uzrokuje: poremećaj u regulaciji transkripcije, oksidativna oštećenja, signalizira apoptozu, upalne reakcije, metaboličku i mitohondrijsku disfunkciju. Također poremećaji mitohondrija i energijska nefunkcionalnost imaju određenu ulogu u razvoju bolesti. Sukladno tome smatra se da terapijsko liječenje koje može potaknuti porast unutarstaničnih zaliha energije može odgoditi početak i progresiju Huntingtonove bolesti. Pokazalo se da unos kreatina poboljšava motoričke sposobnosti, produžava životni vijek, smanjuje gubitak tjelesne mase jednako kao i gubitak mase mozga, te smanjuje razgradnju neurona. Kod osoba oboljelih od Huntingtonove bolesti koje su u 16 tjednom ispitivanju dnevno konzumirali 8 g kreatina opaženo je smanjenje serumskog nivoa 8-hidroksi-2'-deoksigvanozina (8OH2'dG), indikatora oksidacijski izazvanog DNA oštećenja. To pokazuje da je kreatin koristan neuroprotektivni agens koji može poboljšati i produžiti kvalitetu života osobama zahvaćenim ovom bolešću (Adihetty i Beal, 2008; Beal i Ferrante, 2004).

### 3. ZAKLJUČAK

Kreatin monohidrat, jedan je od najpopularnijih i najraširenijih dodataka prehrani koji svoju primjenu pronalazi kod profesionalnih sportaša jednako kao i kod pojedinaca koji se sportom i vježbanjem bave povremeno. Za vrijeme intenzivnog tjelesnog napora, fosforilirani oblik ovoga suplementa, fosfokreatin osigurava pričuvnu energiju za obnovu ATP-a i time povećava fizičke sposobnosti. Osim što kreatin monohidrat osigurava energiju potrebnu za mišićni rad, on ju također osigurava za srce i mozak. Oralnom suplementacijom kreatin monohidrata povećava se koncentracija kreatina u mišićima u oba oblika u kojima se kreatin normalno nalazi (kao slobodan kreatin ili kao fosfokreatin). Važno je napomenuti da suplementacija kreatinom smanjuje endogenu produkciju kreatina u tijelu, no razine se vraćaju u normalu nakon kratkog vremenskog razdoblja kada se suplementacija prekine.

U aktivnostima kratkoga trajanja i visokog intenziteta kreatin dokazano povećava krajnju izvedbu. Korištenje kreatina u okvirima propisanih i preporučenih doza pruža višestruke koristi za ljudsko tijelo. Pokazalo se da unos kreatina poboljšava motoričke sposobnosti, produžava životni vijek, smanjuje gubitak tjelesne mase jednako kao i gubitak mase mozga, te smanjuje razgradnju neurona. Također povišene razine kreatina izazvane suplementacijom mogu zaštititi sustav kreatin kinaza enzima i potencijalno odgoditi inaktivaciju kreatin kinaze od strane reaktivnih kisikovih čestica, kao što se događa u oboljelih od Alzheimerera.

Na temelju dostupnih istraživanja, može se zaključiti da je kreatinska suplementacija zdravstveno sigurna kada se uzima u količinama koje su predviđene na deklaraciji proizvoda i opisane u literaturi.

#### 4. LITERATURA

- Adihetty, P.J., Beal, M.F. (2008) Creatine and Its Potential Therapeutic Value for Targeting Cellular Energy Impairment in Neurodegenerative Diseases. *NeuroMolecular Medicine* 10:275–290.
- Aksenov, M., Aksenova, M., Butterfield, D. A., Markesbery, W. R. (2000) Oxidative modification of creatine kinase BB in Alzheimer's disease brain. *Journal of Neurochemistry* 74:2520–2527.
- Alraddadi, E.A., Lillico, R., Vennerstrom, J.L., Lakowski, T.M., Miller, D.W. (2018) Absolute Oral Bioavailability of Creatine Monohydrate in Rats: Debunking a Myth. *Pharmaceutics* 10.
- Antonio, J., Ciccone, V. (2013) The effects of pre versus post workout supplementation of creatine monohydrate on body composition and strength. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 10:36.
- Arciero, P.J., Hannibal III NS, Nindl, B.C., Gentile, C.L., Hamed, J., Vukovich, M.D. (2001) Comparison of creatine ingestion and resistance training on energy expenditure and limb blood flow. *Metabolism* 50(12):1429-34.
- Balsom, P.D., Harridge, S.D., Soderlund, K., Sjodin, B., Ekblom, B. (1993) Creatine supplementation per se does not enhance endurance exercise performance. *Acta Physiologica Scandinavica* 149 (4):521-3.
- Balsom, P.D., Soderlund, K., Sjodin, B., Ekblom, B. (1995) Skeletal muscle metabolism during short duration high-intensity exercise: Influence of creatine supplementation. *Acta Physiologica Scandinavica* 154:303–310.
- Balsom, P., Soderlund, K., Ekblom, B. (1994) Creatine in humans with special references to creatine supplementation. *Sports Medicine* 18:268-280.
- Beal, M. F. (2003) Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 53(Suppl 3):S39–S47.
- Beal, M.F., Ferrante, R.J. (2004) Experimental therapeutics in transgenic mouse models for Huntington's disease. *Nature Reviews. Neuroscience* 5:373-384.

- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., Stryer, L. (2013) *Biokemija*. Zagreb, Školska knjiga.
- Bidlack, W.R. (2000) *Nutritional Biochemistry*, 2nd ed. Tom Brody. San Diego, 1999.  
Journal of American College Nutrition 19:419–420.
- Bird, S.P. (2003) Creatine Supplementation and Exercise Performance: A Brief Review.  
Journal of Sports Science and Medicine 2:123–132.
- Bosco, C., Tihanyi, J., Pucspk, J., Kovacs, I., Gabossy, A., Colli, R., i sur. (1997) Effect of oral creatine supplementation on jumping and running performance. *International Journal of Sports Medicine* 18(5):369–72.
- Burklen, T. S., Schlattner, U., Homayouni, R., Gough, K., Rak, M., Szeghalmi, A., i sur. (2006) The Creatine Kinase/Creatine Connection to Alzheimer's Disease: CK-Inactivation, APP-CK Complexes and Focal Creatine Deposits. *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2006:35936.
- Casey, A., Constantin-Teodosiu, D., Howell, S., Hultman, E., Greenhaff, P.L. (1996) Creatine favorably affects performance and muscle metabolism during maximal exercise in humans. *American Journal of Physiology* 271:E31–E37.
- Cooper, R., Naclerio, F., Allgrove, J., Jimenez, A. (2012) Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 9:33.
- Cornelissen, V.A., Defoor, J.G., Stevens, A., Schepers, D., Hespel, P., Decramer, M., Mortelmans, L., Dobbels, F., Vanhaecke, J., Fagard, R.H., Vanhees, L. (2010) Effect of creatine supplementation as a potential adjuvant therapy to exercise training in cardiac patients: a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation* 24:988–999.
- Dalbo, V., Roberts, M., Stout, J., Kerksick, C. (2008) Putting to rest the myth of creatine supplementation leading to muscle cramps and dehydration. *British Journal of Sports Medicine* 42:567–573.
- Dash, A.K., Mo, Y., Pyne, A. (2002) Solid-state Properties of Creatine Monohydrate. *Journal of Pharmaceutical Science* 91, 708–718.
- Green, A.L., Hultman, E., Macdonald, I.A., Sewell, D.A., Greenhaff, P.L. (1996a) Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during

creatine supplementation in humans. *American Journal of Physiology* 271:E821–E826.

Green, A.L., Simpson, E.J., Littlewood, J.J., Macdonald, I.A., Greenhaff, P.L. (1996b) Carbohydrate ingestion augments creatine retention during creatine feeding in humans. *Acta Physiologica Scandinavica* 158:195–202.

Greenhaff, P.L. (1997) The nutritional biochemistry of creatine. *The Journal of Nutrition Biochemistry* 8:610–618.

Greenhaff, P.L., Bodin, K., Soderlund, K., Hultman, E. (1994) Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *American Journal of Physiology* 266(5 Pt 1):E72530.

Greenhaff, P.L., Nevill, M.E., Soderlund, K., Bodin, K., Boobis, L.H., Williams, C., *et al.* (1994) The metabolic responses of human type I and II muscle fibres during maximal treadmill sprinting. *The Journal of Physiology* 478(Pt 1):149-55.

Guerrero-Ontiveros, M.L., Wallimann, T. (1998) Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Molecular and Cellular Biochemistry* 184:427–437.

Guimbal, C., Kilimann, M.W. (1993) A Na<sup>+</sup>-dependent creatine transporter in rabbit brain, muscle, heart, and kidney. cDNA cloning and functional expression. *The Journal of Biological Chemistry* 268:8418–8421.

Hadjicharalambous, M., Kilduff, L., Pitsiladis, Y. (2008) Brain serotonin and dopamine modulators, perceptual responses and endurance performance during exercise in the heat following creatine supplementation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition* 5:14.

Harris, R.C., Hultman, E., Nordesjo, L.O. (1974) Glycogen, glycolytic intermediates and high-energy phosphates determined in biopsy samples of musculus quadriceps femoris of man at rest. Methods and variance of values. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* 33:109–120.

- Harris, R.C., Soderlund, K., Hultman, E. (1992) Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clinical Science (London)* 83:367–374.
- Haugland, R.B., Chang, D.T. (1975) Insulin effect on creatine transport in skeletal muscle. *Proceedings of the Society Experimental Biology and Medicine* 148:1–4.
- Hespeel, P., Op't Eijnde, B., Van Leemputte, M., Urso, B., Greenhaff, P.L., Labarque, V., et al. (2001) Oral creatine supplementation facilitates the rehabilitation of disuse atrophy and alters the expression of muscle myogenic factors in humans. *The Journal of Physiology* 536 (Pt 2):625–33.
- Hoyer, S. (2004) Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: Therapeutic implications. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 541:135–152.
- Hultman, E., Soderlund, K., Timmons, J.A., Cederblad, G., Greenhaff, P.L. (1996) Muscle creatine loading in men. *Journal of Applied Physiology* 81:232–237.
- Kadi, F., Thornell, L.E. (2000) Concomitant increases in myonuclear and satellite cell content in female trapezius muscle following strength training. *Histochemistry and Cell Biology*;113(2):99–103.
- Kamber, M., Koster, M., Kreis, R., Walker, G., Boesch, C., Hoppeler, H. (1999) Creatine supplementation—part I: Performance, clinical chemistry, and muscle volume. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 31:1763–1769.
- Kraemer, W.J., Volek, J.S. (1999) Creatine supplementation. Its role in human performance. *Clinics in Sports Medicine*;18(3):651–669.
- Kraemer, W.J., Luk, H.-Y., Lombard, J.R., Dunn-Lewis, C., Volek, J.S. (2013) Chapter 39 -Physiological Basis for Creatine Supplementation in Skeletal Muscle, in: Bagchi, D., Nair, S., Sen, C.K. (Eds.), *Nutrition and Enhanced Sports Performance*. Academic Press, San Diego, pp. 385–394.
- Ku, C.P., Passow, H. (1980) Creatine and creatinine transport in old and young human red blood cells. *Biochimica Biophysica Acta* 600:212–227.

- Kushmerick, M.J., Moerland, T.S., Wiseman, R.W. (1992) Mammalian skeletal muscle fibers distinguished by contents of phosphocreatine, ATP, and Pi. *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* 89:7521–7525.
- Loike, J.D., Somes, M., Silverstein, S.C. (1986) Creatine uptake, metabolism, and efflux in human monocytes and macrophages. *American Journal of Physiology* 251:C128–C135.
- Lopez, R., Casa, D., McDermott, B., Ganio, M., Armstrong, L., Maresh, C. (2009) Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *Journal of Athletic Training* 44:215–223.
- Matthews, R.T., Ferrante, R.J., Klivenyi, P., Yang, L., Klein, A.M., Mueller, G., Kaddurah-Daouk, R., Beal, M.F. (1999) Creatine and Cyclocreatine Attenuate MPTP Neurotoxicity. *Experimental Neurology* 157:142–149.
- Meyer, R.A., Brown, T.R., Kushmerick, M.J. (1985) Phosphorus nuclear magnetic resonance of fast- and slow-twitch muscle. *Am J Physiol* 248:C279–C287.
- Moller, A., Hamprecht, B. (1989) Creatine transport in cultured cells of rat and mouse brain. *Journal of Neurochemistry* 52:544–550.
- Nash, S.R., Giros, B., Kingsmore, S.F., Rochelle, J.M., Suter, S.T., Gregor, P., Seldin, M.F., Caron, M.G. (1994) Cloning, pharmacological characterization, and genomic localization of the human creatine transporter. *Receptors Channels* 2:165–174.
- Odoom, J.E., Kemp, G.J., Radda, G.K. (1996) The regulation of total creatine content in a myoblast cell line. *Molecular and Cellular Biochemistry* 158:179–188.
- Olsen, S., Aagaard, P., Kadi, F., Tufekovic, G., Verney, J., Olesen, J.L., et al. (2006) Creatine supplementation augments the increase in satellite cell and myonuclei number in human skeletal muscle induced by strength training. *The Journal of Physiology*; 573 (Pt 2):52534.
- Persky, A.M., Brazeau, G.A. (2001) Clinical Pharmacology of the Dietary Supplement Creatine Monohydrate. *Pharmacological Reviews* 53:161–176.



- Robinson, T.M., Sewell, D.A., Hultman, E., Greenhaff, P.L. (1999) Role of submaximal exercise in promoting creatine and glycogen accumulation in human skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology* 87:598–604.
- Schedel, J.M., Tanaka, H., Kiyonaga, A., Shindo, M., Schutz, Y. (1999) Acute creatine ingestion in human: Consequences on serum creatine and creatinine concentrations. *Life Sciences* 65:2463–2470.
- Schilling, B., Stone, M., Utter, A., Kearney, J., Johnson, M., Coglianese, R., Smith, L., O'Bryant, H., Fry, A., Starks M., i sur (2001) Creatine supplementation and health variables: a retrospective study. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33:183–188.
- Schloss, P., Mayser, W., Betz, H. (1994) The putative rat choline transporter CHOT1 transports creatine and is highly expressed in neural and muscle-rich tissues. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 198:637–645.
- Selkoe, D.J. (1999) Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 399:A23–A31.
- Singh, S., Dash, A.K., (2009) Chapter 1 - Creatine Monohydrate, in: Brittain, H.G. (Ed.), *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Academic Press, pp. 1–35.
- Small, D.H., McLean, C.A. (1999) Alzheimer's disease and the amyloid beta protein: What is the role of amyloid? *Journal of Neurochemistry* 73: 443–449.
- Snijders, T., Verdijk, L.B., van Loon, L.J. (2009) The impact of sarcopenia and exercise training on skeletal muscle satellite cells. *Ageing Research Reviews* ;8(4):32838.
- Sora, I., Richman, J., Santoro, G., Wei, H., Wang, Y., Vanderah, T., Horvath, R., Nguyen, M., Waite, S., Roeske, W.R., i sur. (1994) The cloning and expression of a human creatine transporter. *Biochemical and Biophysical Research Community* 204:419–427.
- Steenge, G.R., Lambourne, J., Casey, A., Macdonald, I.A. i Greenhaff, P.L. (1998) Stimulatory effect of insulin on creatine accumulation in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology* 275:E974–E979.

- Steenge, G.R., Simpson, E.J., Greenhaff, P.L. (2000) Protein- and carbohydrate induced augmentation of whole body creatine retention in humans. *Journal of Applied Physiology* 89:1165–1171.
- Tarnopolsky, M., Zimmer, A., Paikin, J., Safdar, A., Aboud, A., Pearce, E., Roy, B., Doherty, T. (2007) Creatine monohydrate and conjugated linoleic acid improve strength and body composition following resistance exercise in older adults. *Public Library of Science One*, 2:e991.
- Tarnopolsky, M. A., Parise, G., Yardley, N. J., Ballantyne, C. S., Olatinji, S., Phillips, S. M. (2001) *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33:2044–2052.
- Thomas, B., Beal, M. F. (2007) Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*, 16(Spec no. 2), R183–R194.
- Thorell, A., Hirshman, M.F., Nygren, J., Jorfeldt, L., Wojtaszewski, J.F., Dufresne, S.D. Horton, E.S., Ljungqvist, O., Goodyear, L.J. (1999) Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *American Journal of Physiology* 277:E733–E741.
- Vandenbergh, K., Gillis, N., Van Leemputte, M., Van Hecke, P., Vanstapel, F., Hespel, P. (1996) Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *Journal of Applied Physiology* 80: 452-457.
- Volek, J.S., Duncan, N.D., Mazzetti, S.A., Putukian, M., Gomez, A.L., Kraemer, W.J. (2000) No effect of heavy resistance training and creatine supplementation on blood lipids. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 10:144–156.
- Volek, J.S., Duncan, N.D., Mazzetti, S.A., Staron, R.S., Putukian, M., Gomez, A.L. i sur. (1999) Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 31(8):114756.
- Volek, J.S., Kraemer, W.J., Bush, J.A., Boetes, M., Incledon, T., Clark, K.L. i sur. (1997) Creatine supplementation enhances muscular performance during high-intensity resistance exercise. *Journal of the American Dietetic Association* 97(7):765 70.

- Volek, J.S., Kraemer, W.J. (1996) Creatine Supplementation: Its Effect on Human Muscular Performance And Body Composition. *The Journal of Strength and Conditioning Research* 10(3):200- 210.
- Walker, J. (1979) Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. *Advanced Enzymes* 50: 117–242.
- Watson, G., Casa, D., Fiala, K., Hile, A., Roti, M., Healey, J., Armstrong, L., Maresh, C. (2006) Creatine use and exercise heat tolerance in dehydrated men. *Journal of Athletic Training* 41:18–29.
- Williams, M.H., Kreider, R.B., Branch, J. D. (1999) Creatine: The Power supplement, Human Kinetics, Champaign, IL, pp. 6.
- Willott, C.A., Young, M.E., Leighton, B., Kemp, G.J., Boehm, E.A., Radda, G.K., Clarke, K. (1999) Creatine uptake in isolated soleus muscle: Kinetics and dependence on sodium, but not on insulin. *Acta Physiologica Scandinavica* 166:99–104.
- Willoughby, D.S., Rosene J. (2001) Effects of oral creatine and resistance training on myosin heavy chain expression. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 33(10):1674 81.
- Willoughby, D.S., Rosene, J.M. (2003) Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 35(6):9239.
- Wyss, M., Kaddurah-Daouk, R. (2000) Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews* 80:1107–1213.
- Web 1. <https://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/c3630?lang=en&region=HR> (11.07.2018)
- Web 2. <http://www.creatinemonohydrate.net/illustrations> (11.07.2018)