



EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NO METABOLISMO GLICO-LIPÍDICO: POSSÍVEIS APLICAÇÕES TERAPÊUTICAS

Bruno Gualano

Guilherme Giannini Artioli

Antonio Herbert Lancha Junior

Universidade de São Paulo – Brasil

Resumo: Diversos estudos indicam que a creatina é capaz de aumentar o desempenho em atividades intermitentes de alta intensidade. Novas evidências têm indicado que a creatina também pode ser efetiva em modular o perfil glico-lipídico. Alguns trabalhos têm demonstrado que a creatina potencializa melhoras na tolerância à glicose, perfil lipídico e sensibilidade à insulina promovidas pelo exercício. Embora não se saiba ao certo se o mecanismo de tais adaptações, a aplicabilidade dessa estratégia parece ser muito promissora em quadros caracterizados por resistência à insulina, como diabetes tipo II e obesidade. Nessa revisão, apresentamos uma descrição crítica dos artigos sobre o tema, destacando o potencial terapêutico da creatina, as lacunas na literatura e os eventuais mecanismos moleculares e fisiológicos responsáveis por tais adaptações.

Palavras-chave: creatina; perfil lipídico; tolerância à glicose; sensibilidade à insulina

EFFECTS OF CREATINE SUPPLEMENTATION ON GLUCOSE AND LIPIDIC METABOLISM: POSSIBLE TERAPEUTICS USES

Abstract: Several studies have showed the ergogenic effect of creatine supplementation upon physical performance in high intensity short-term intermittent exercises. Recently, new evidences indicates that creatine supplementation can increase exercise training improvements in glucose tolerance, lipid profile and insulin sensitivity. Although it is not known whether these effects are provoked by skeletal muscle or pancreatic modifications, the applicability of such strategy seems to be very promising in conditions characterized by insulin resistance, such as type II diabetes and obesity. In this review, we present a critical discussion of studies concerned with these issue, highlighting literature lacks of knowledge and possible physiological and molecular mechanisms underlying the adaptations.

Key-words: creatine; lipid profile; glucose tolerance; insulin sensitivity

INTRODUÇÃO

A creatina (ácido α -metil guanidino acético) é uma amina de ocorrência natural encontrada primariamente no músculo esquelético e sintetizada endogenamente pelo fígado, rins e pâncreas a partir dos aminoácidos glicina e arginina (WALKER et al., 1976). No corpo humano, ela é encontrada nas formas livre (60 a 70%) e fosforilada (30 a 40%). Cerca de 95% do conteúdo total de creatina é armazenado no músculo esquelético, sendo que o restante situa-se no coração, músculos lisos, cérebro e testículos (TERJUNG et al., 2000, WYSS et al., 2000). O consumo de creatina via alimentação dá-se especialmente por meio de

carne vermelha e peixes, ou por suplementação. A produção endógena (1g dia^{-1}) somada à obtida na dieta (1g dia^{-1} para dietas onívoras) iguala-se à taxa de degradação espontânea. Em um processo não enzimático, a creatina e fosfocreatina são degradadas a geram creatinina, a qual é excretada na urina após a filtração renal (WALKER, 1979).

A creatina exerce um papel muito importante no metabolismo energético. Sua principal função ocorre quando se encontra na forma fosforilada, agindo como uma doadora de fosfato para moléculas de ADP, ressintetizando o ATP que é degradado em condições de alta demanda energética dentro da célula.

O trabalho clássico de Harris et al. (1992) demonstrou que a suplementação de 20 g dia^{-1} de creatina promove aumento de 20% na concentração intramuscular de creatina. Desde então, muitos estudos foram realizados objetivando avaliar o efeito da suplementação sobre diversas variáveis. Dada a importância da creatina no metabolismo energético, muitos pesquisadores se preocuparam em verificar os efeitos ergogênicos da suplementação de creatina. De fato, há na literatura muita evidência de que a creatina promove ganhos significativos em força e potência musculares (BEMBEN et al., 2005, HOFFMAN et al., 2005, MAGANARIS et al., 1998, VOLEK et al., 1999), bem como aumento da massa magra e da síntese de proteínas contráteis (HOFFMAN et al., 2005, WILLOUGHBY et al., 2003). Não há dúvidas de que a creatina exerça um pronunciado efeito ergogênico, o que ocorre principalmente em atividades intermitentes de alta intensidade e curta duração (BEMBEN et al., 2005).

Apesar de a creatina ter se popularizado como agente ergogênico para atividades de alta intensidade, é crescente o número de evidências de sucesso no emprego da creatina como agente terapêutico. Estudos recentes demonstram que a suplementação de creatina pode auxiliar no tratamento de certas doenças neuromusculares, tais como: miopatias inflamatórias, citopatias mitocondriais e distrofia muscular (TARNOPOLSKY et al., 1999, TARNOPOLSKY et al., 1997, YOUNKIN et al., 1987). Além disso, novos achados promissores sugerem que a suplementação de creatina pode incrementar o consensual efeito do treinamento aeróbico na tolerância à glicose (DENGEL et al., 1998, GUALANO et al., 2007, HENRIKSEN, 2002, PEREIRA et al., 2004) e no perfil lipídico (KATZMARZYK et al., 2001, LEMURA et al., 2000, WATKINS et al., 2003), o que teria grande relevância no tratamento e prevenção de diabetes mellitus e doenças cardiovasculares, consideradas graves problemas de saúde pública.

Dessa forma, esse trabalho tem como objetivo revisar e organizar as evidências de efeitos da suplementação de creatina no metabolismo de carboidratos e lipoproteínas, destacando os achados que possivelmente seriam relacionados ao futuro emprego terapêutico desse suplemento, bem como as lacunas e perspectivas sobre o tema.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NO PERFIL LIPÍDICO

A tabela I apresenta um resumo dos trabalhos que investigaram os efeitos da creatina sobre o perfil lipídico. Cabe ressaltar que esses estudos não tinham como objetivo central avaliar os efeitos da creatina sobre essa variável, salvo os trabalhos de Earnest et al. (1996) e Volek et al. (2000). Por isso, a discussão providenciada pelos autores, quando existente, é insatisfatória e superficial, motivo pelo qual se tornou de nossa responsabilidade a análise crítica e organização desses achados, de acordo com o escopo dessa revisão.

Tabela 1. Efeitos da suplementação de creatina no perfil lipídico.

Estudos	Sujeitos	Protocolo de suplementação	Principais achados
Eijnde et al. (1996)	36 homens e mulheres hipercolesterolêmicos	5 g dia ⁻¹ por 56 dias	- 6% CT* - 26% TG - 26% VLDL
Kreider et al. (1998)	25 jogadores de futebol americano	15,75 g dia ⁻¹ por 28 dias	+ 13% HDL -13% VLDL
Volek et al. (2000)	19 homens saudáveis submetidos a TF	25 g dia ⁻¹ por 7 dias + 5 g dia ⁻¹ por 11 semanas	Sem alteração
Kreider et al. (2003)	98 jogadores de futebol americano	15,75 g dia ⁻¹ por 5 dias + ~5 g dia ⁻¹ por 21 meses	Sem alteração
Arciero et al. (2001)	30 homens saudáveis submetidos a TF	20g dia ⁻¹ por 5 dias + 5g dia ⁻¹ por 23 dias	+ 9% HDL
Gualano et al. (submetido)	22 homens saudáveis e sedentários	20g dia ⁻¹ por 7 dias + 10g dia ⁻¹ por 11 semanas	Sem alteração

Legenda: TF = treinamento de força; *após 4 semanas de intervenção (colesterol total retornou aos valores basais após 12 semanas).

Earnest et al. (1996) foram os primeiros a estudar o tema. Indivíduos fisicamente ativos, hipertrigliceridêmicos de ambos os sexos e com idade de 32 a 70 anos foram suplementados com creatina (5g de creatina) ou placebo por 56 dias. Os sujeitos foram orientados a manter o padrão atividade física que tinham antes do estudo. Embora não tenham sido verificados efeitos agudos, o grupo que ingeria creatina apresentou diminuição no colesterol total (aproximadamente 5% após 4 semanas), triglicérides (TG) e VLDL-colesterol sanguíneos (aproximadamente 25% após 4 semanas em ambos os parâmetros). Os autores acreditam que a melhora no perfil lipídico esteja relacionada à forte tendência de diminuição da glicemia de jejum observada no estudo. Os pesquisadores relembram que há uma relação direta entre concentrações elevadas de glicose ou insulina e elevados índices de TG e VLDL-colesterol. Diante disso, sugerem que se houvesse redução na glicemia e/ou insulinemia, melhoras no perfil lipídico seriam também esperadas. Contudo, estudos mais recentes não têm demonstrado alterações da insulinemia em função da suplementação de creatina em humanos (GUALANO et al., 2007, NEWMAN et al., 2003, VAN LOON et al., 2004), de certa forma refutando a hipótese desses autores. Além disso, o trabalho de Earnest et al. (1996) apresentou algumas limitações. O tratamento estatístico empregado no trabalho, por exemplo, permite alguns questionamentos às conclusões propostas, já que foi verificada diferença significativa nos valores de TG entre os grupos no período basal, o que compromete a correta utilização da análise de variância. Portanto, é possível que o erro estatístico do tipo I (aceitar diferenças significativas quando elas não ocorrem) tenha ocorrido nesse estudo.

Em um estudo com jogadores profissionais de futebol americano, Kreider et al. (1998) relataram que 28 dias de treinamento de força e agilidade acompanhado de suplementação de creatina (15,75 g dia⁻¹) promoveram, quando comparado

ao grupo controle não suplementado, aumento de HDL-colesterol (13%) e diminuição de VLDL-colesterol (-13%), além da diminuição na relação de colesterol total por HDL-colesterol (-7%). Infelizmente, nenhum mecanismo foi proposto pelos autores na tentativa de explicar os resultados encontrados.

Corroborando esses achados, Arciero et al. (2001) conduziram uma pesquisa com 30 sujeitos divididos em 3 grupos: suplementação de creatina apenas; suplementação de creatina e treinamento de força; treinamento de força e placebo. Após 28 dias de suplementação (20 g dia⁻¹ por 5 dias seguidos por 10 g dia⁻¹ por 23 dias) constataram diminuição no colesterol total do grupo treinado e suplementado (-9,9 %), quando comparado aos outros dois, que não apresentaram mudanças significativas ao longo do experimento. Tais resultados vêm ao encontro do estudo pioneiro de Earnest et al. (1996). Embora os mecanismos responsáveis por tais alterações também não tenham sido explorados pelos autores, esse trabalho produziu importantes evidências de que a creatina *per se* não influencia o perfil lipídico, mas quando combinada com atividade física, pode reduzir o colesterol total.

Esse dado se torna importante à medida que diversos estudos demonstram que o treinamento físico *per se* pode não reduzir o colesterol total, tampouco sua fração LDL (KOKKINOS et al., 1991, THOMPSON et al., 1997). De um modo geral, a melhora nesses parâmetros só é obtida quando o programa de exercícios é acompanhado de dieta e perda de peso (PRADO et al., 2002). A creatina associada ao treinamento de força pode provocar efeitos semelhantes da associação entre treinamento e dieta e, ao mesmo tempo, promover aumento de força e massa muscular (TERJUNG et al., 2000), ao contrário do que ocorre com a associação entre dieta de perda de peso e exercício (VOTRUBA et al., 2000).

Em contrapartida, outros estudos não verificaram alterações no perfil lipídico em função da suplementação de creatina. Volek et al. (2000), suplementando 25g dia⁻¹ durante 7 dias seguidos por 5g dia⁻¹ durante 11 semanas em sujeitos saudáveis treinando força, não observaram melhoras nas lipoproteínas sanguíneas. Os autores atribuíram o resultado ao tipo de treinamento realizado, o qual seria ineficiente para significante alteração no perfil lipídico quando comparado ao treinamento aeróbico. Eles também sugeriram que a dosagem de creatina (5g dia⁻¹) foi insuficiente para provocar alterações no perfil lipídico, com base nas doses utilizadas nos estudos de Earnest et al. (1996) e Kreider et al. (1998) (10 e 16 g dia⁻¹, respectivamente).

Recentemente, nosso grupo observou que sujeitos saudáveis e sedentários, submetidos à suplementação de creatina (~20 g dia⁻¹ durante 1 semana seguida por ~10 g dia⁻¹ ao longo 11 semanas) e treinamento aeróbico de intensidade moderada, não apresentaram alterações no perfil lipídico após 4, 8 e 12 semanas de intervenção (GUALANO et al., 2007 (*submetido à publicação*)). Como se pode perceber, embora esse trabalho tenha empregado altas doses, assim como o de Earnest et al. (1996) e Kreider et al. (1998), os resultados obtidos são conflitantes com os até então disponíveis na literatura. É provável que, em sujeitos saudáveis, tal estratégia não seja efetiva, já que nestes a capacidade de adaptação das lipoproteínas sanguíneas é menos evidente.

Excelentes revisões indicam, inequivocamente, que a magnitude da melhora nas lipoproteínas sanguíneas é positivamente correlacionada à intensidade e duração do treinamento (DURSTINE et al., 2001, DURSTINE et al., 1994). Portanto, a creatina poderia modular o perfil lipídico ao propiciar uma maior capacidade de treinamento (aumento da intensidade e/ou volume de treino). Embora a creatina melhore o desempenho em atividades físicas intermitentes de alta intensidade, a mesma não exerce efeito ergogênico em atividades aeróbicas (TERJUNG et al., 2000).

A explicação mais provável para os resultados conflitantes obtido em nosso estudo (GUALANO et al., 2007 (*submetido*)) e nos de Kreider et al. (1998) e Arciero et al. (2001) é que o efeito da suplementação de creatina sobre o perfil lipídico seja mediado apenas pela melhora na capacidade de treinamento.

Analisados em conjunto, os poucos trabalhos existentes na literatura sugerem que os possíveis efeitos benéficos da suplementação de creatina no perfil lipídico são evidenciados quando os sujeitos apresentam previamente hipercolesterolemia

e/ou quando eles estão engajados em treinamento físico intenso, preferencialmente com características intermitentes.

EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Desde que dois grupos de pesquisa demonstraram que compostos guanidínicos eram capazes de regular a homeostase da glicose (ALSEVER et al., 1970, MARCO et al., 1976), diversos estudos investigaram os efeitos da suplementação de creatina no metabolismo de carboidratos, mais precisamente na captação muscular de glicose.

Embora haja alguma controvérsia (NEWMAN et al., 2003), existem fortes indícios que a suplementação de creatina favorece, de fato, o acúmulo de glicogênio muscular (GREEN et al., 1996, VAN LOON et al., 2004), e melhora da tolerância à glicose (GUALANO et al., 2007) pelo aumento da expressão de GLUT-4 (JU et al., 2005, OP 'T EIJNDE et al., 2001b). Interessantemente, esses achados têm aplicações terapêuticas e ergogênicas diretas. A maior capacidade de acúmulo de glicogênio muscular, por exemplo, pode ser importante para o desempenho de atletas que necessitam sobremaneira desse substrato para o bom desempenho esportivo. Apesar disso, diversos estudos falharam em demonstrar efeitos ergogênicos da suplementação de creatina em atividades predominante aeróbias, o que pode ser explicado pelo aumento de peso causado pela sua suplementação (TERJUNG et al., 2000). O aumento do conteúdo intramuscular de glicogênio pode também ser interessante em condições caracterizadas por deficiência na capacidade de síntese de glicogênio (resistência à insulina). Nessa revisão, focaremos apenas as aplicações terapêuticas.

Em estudo realizado por nosso grupo (GUALANO et al., 2007), foi demonstrado que sujeitos saudáveis submetidos a 3 meses de treinamento aeróbio moderado e suplementados com creatina (~ 20 g dia⁻¹ durante 7 dias, seguidos por ~ 10 g dia⁻¹ ao longo de 11 semanas), apresentavam melhor tolerância à glicose quando comparados ao grupo placebo, embora nenhuma alteração tenha sido verificada na insulinemia de jejum e no índice HOMA (índice capaz de estimar a sensibilidade à insulina).

Não se sabe ao certo se essas adaptações são causadas por ações diretas da creatina no músculo esquelético ou por modulação na ação insulínica. Contudo, enquanto estudos clássicos *in vitro* indicam que concentrações supra fisiológicas de creatina podem estimular, ainda que modestamente, a secreção insulínica (ALSEVER et al., 1970, MARCO et al., 1976), investigações *in vivo* refutam essa possibilidade (GUALANO et al., 2007, OP 'T EIJNDE et al., 2001a, VAN LOON et al., 2004). Rooney et al. (2002), em contrapartida, verificaram que ratos suplementados com creatina (2% da dieta) apresentaram hiperinsulinemia. Os autores atribuíram o resultado ao aumento da concentração de creatina pancreática (ROONEY et al., 2002). Contudo, tal resposta parece não ocorrer em humanos (GUALANO et al., 2007, ROONEY et al., 2003, VAN LOON et al., 2004), razão pela qual a capacidade da creatina em estimular a secreção de insulina parece ser superestimada, sugerindo que a melhora na tolerância à glicose observada em nosso estudo não seja resultado de hiperinsulinemia.

Op 'T Eijnde et al. (2001) sugeriram outros possíveis mecanismos pelos quais a creatina estimularia a captação de glicose, dentre os quais: retenção hídrica, causada por alteração de osmolaridade; estimulação de hormônios, como, por exemplo, o IGF-I, que possui efeitos semelhantes à insulina; diminuição de hormônios antagonistas à insulina (contra-regulatórios).

Somente em 2001, no entanto, um estudo muito bem conduzido demonstrou que a maior captação de glicose decorrente da suplementação de creatina poderia estar relacionada com o aumento do conteúdo protéico de GLUT-4 (OP 'T EIJNDE et al., 2001b). Esses autores imobilizaram a perna direita de voluntários saudáveis por 2 semanas e os submetem à suplementação de creatina ou placebo. Após o período de imobilização, os autores realizaram treinamento de extensão de joelho na perna imobilizada por 10 semanas. O período de imobilização provocou redução significativa na expressão gênica de GLUT-4 (-20%) no grupo controle, mas não nos sujeitos suplementados com creatina. O período de reabilitação promoveu a normalização do conteúdo de GLUT-4 no grupo controle e, no grupo suplementado, aumento de 40% nessa proteína. Cabe

ressaltar que embora o conteúdo de glicogênio muscular não tenha sido alterado pela imobilização, o mesmo foi aumentado apenas nos sujeitos que ingeriram creatina após 3 semanas de treinamento de força. Sabe-se que o GLUT-4 é um fator limitante na captação de glicose pelo tecido muscular (PEREIRA et al., 2004). Diante disso, o aumento no conteúdo de GLUT-4 poderia refletir melhora na sensibilidade à insulina e, conseqüentemente, na tolerância à glicose.

Contudo, existem estudos que não verificaram melhora na sensibilidade à insulina, em conseqüência da suplementação de creatina (GUALANO et al., 2007, NEWMAN et al., 2003). Apesar do incompleto entendimento de mecanismos, o fato de que a suplementação de creatina acompanhada de treinamento aeróbio possa melhorar a tolerância à glicose sem provocar hiperinsulinemia (GUALANO et al., 2007), já é suficientemente relevante para indivíduos com acometimentos caracterizados por resistência à insulina, tais como diabetes do tipo II.

Em relação a esse grupo especial, apenas dois trabalhos, ao nosso conhecimento, foram produzidos. Ferrante et al. (2000) estudaram os efeitos da ingestão de creatina em camundongos transgênicos que apresentavam doença de Huntington. A adição de creatina à dieta desses animais resultou em substancial efeito neuroprotetor e significativa redução da hiperglicemia, sintoma típico dessa doença, verificada pela melhora na resposta glicêmica. Conseqüentemente, os animais suplementados com creatina evoluíram mais lentamente ao diabetes do que seus pares não suplementados.

Em 2006 foram produzidos, ainda que em modelo experimental de diabetes tipo II, dados indicando que a suplementação crônica de creatina pode ser, futuramente, uma estratégia efetiva no tratamento da resistência à insulina. Op't Eijnde et al. (2006) suplementaram com creatina por 8 semanas ratos Goto-Kakizaki (modelo experimental para estudos do diabetes tipo 2) e verificaram melhora no índice insulínogênico (relação de glicose e insulina plasmáticas), a qual foi atribuída à redução da insulinemia. Os autores concluíram, portanto, que a suplementação de creatina é capaz de melhorar a sensibilidade à insulina em tecidos periféricos de ratos resistentes à insulina, como no músculo esquelético, por exemplo.

Diante do que foi até então discutido, pode-se afirmar que a suplementação de creatina melhora a tolerância à glicose em indivíduos saudáveis. Isso certamente está relacionado ao aumento da expressão gênica do GLUT-4, e não à hipersecreção insulínica. Por outro lado, dados experimentais sugerem que a suplementação de creatina pode também melhorar a sensibilidade à insulina, quando já houver instalado um quadro de resistência à insulina. Estudos com creatina intencionados a investigar o metabolismo glicídico em indivíduos saudáveis podem ser o primeiro passo para futura aplicação em sujeitos diabéticos, dislipidêmicos ou intolerantes à glicose, não somente com finalidade terapêutica, mas também preventiva (FERRANTE et al., 2000, NEWMAN et al., 2003, OP'T EIJNDE et al., 2006, OP 'T EIJNDE et al., 2001b, VAN LOON et al., 2004). De fato, é improvável que a creatina exerça efeito de magnitude semelhante no controle metabólico (avaliado por porcentagem de hemoglobina glicada) comparado aos demais agentes farmacológicos hipoglicemiantes orais (metformina, glitazonas, sulfoniluréias, acarbose). Contudo, as grandes vantagens desse suplemento sobre outros hipoglicemiantes seriam seus efeitos benéficos sobre a musculatura esquelética, os quais já foram extensamente descritos na literatura (TERJUNG et al., 2000) e a provável ausência de efeitos adversos (GUALANO et al., 2007). Além de promover hipertrofia muscular, o que poderia aumentar a tolerância à glicose (já que o maior responsável pela captação periférica à insulina é justamente o tecido muscular), esse suplemento incrementa a força. O aumento da força, por sua vez, traria benefícios evidentes para o desempenho em atividades da vida diária, sobrevida e qualidade de vida (BLAIR et al., 2004). Seria muito interessante, portanto, a investigação dos eventuais efeitos aditivos da creatina ao tratamento convencional, tanto no controle metabólico quanto nas adaptações músculo-esqueléticas. A figura 1 propõe um resumo dos efeitos da suplementação de creatina discutidos nesta revisão.

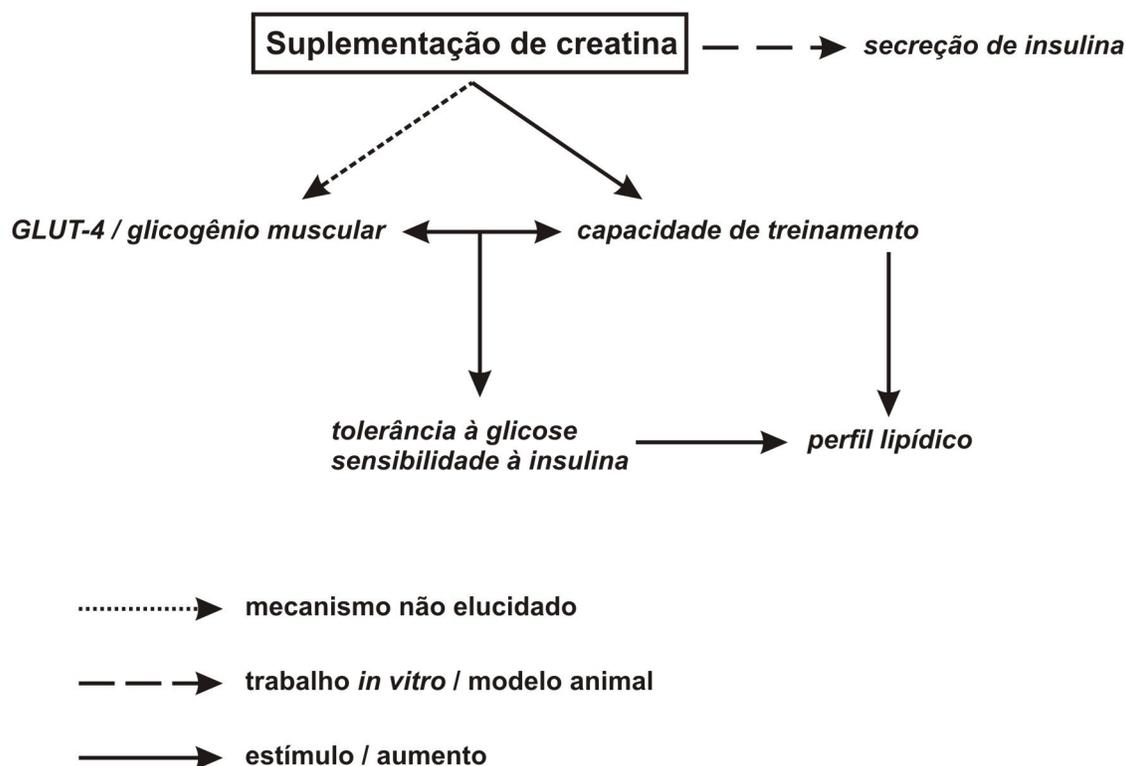


Figura 1. Mecanismo hipotético dos efeitos da suplementação de creatina sobre o metabolismo de carboidratos e perfil lipídico. Segundo o esquema proposto, a suplementação de creatina poderia melhorar a sensibilidade à insulina por incrementar a capacidade de treinamento (efeito ergogênico) ou aumentar os conteúdos de GLUT-4 e glicogênio muscular. Essas adaptações, em última análise, beneficiariam a tolerância à glicose e a sensibilidade à insulina. Notem que tanto os aumentos de glicogênio muscular e GLUT-4 podem melhorar a capacidade de treinamento quanto à melhora no rendimento pode acarretar aumentos de glicogênio muscular e GLUT-4. Ainda, é possível que a suplementação de creatina aumente a secreção de insulina, mas os estudos em humanos vêm refutando constantemente essa possibilidade levantada em estudos *in vitro* e em modelo animal. Por fim, a figura ilustra os mecanismos pelos quais a creatina poderia melhorar o perfil lipídico: através de aumento na sensibilidade à insulina ou maior capacidade de treinamento.

PERSPECTIVAS

Para que o emprego terapêutico da creatina como modulador do metabolismo glico-lipídico se torne uma realidade, diversas questões deverão ser respondidas.

Primeiramente, mais estudos intencionados a investigar os mecanismos fisiológicos e moleculares pelos quais a creatina atuaria na captação de glicose e no perfil lipídico são necessários. Ju et al. (2005) deram uma importante contribuição ao tema quando demonstraram em modelo experimental que os aumentos do conteúdo de glicogênio e da expressão gênica de GLUT-4 promovidos pela creatina foram acompanhados por aumento na expressão gênica e atividade dos MEFs, que são fatores de transcrição do GLUT-4 (Ju et al., 2005). Até o momento, nenhum estudo em humanos testou a reprodutibilidade desses

dados. Eijnde et al., (2005) observaram que o aumento de GLUT-4, verificado em estudo anterior do mesmo grupo, não estava relacionado ao aumento da expressão protéica e fosforilação da AMPK, proteína conhecida por regular a homeostase energética. Estudos futuros deverão examinar se outros fatores de transcrição e vias de sinalização do GLUT-4 são regulados pela ingestão de creatina (EIJNDE et al., 2005).

Além disso, estudos futuros devem estabelecer o mecanismo pelo qual a creatina altera o perfil lipídico. É possível que a maior capacidade de treinamento frente à suplementação de creatina seja o fator determinante na melhora das lipoproteínas, muito embora não haja dados suficientes para descartar a hipótese levantada por Earnest et al. (1996) de que a eventual melhora na sensibilidade à insulina proporcionada pela creatina contribua para a modulação do perfil lipídico.

Os dados obtidos pelo nosso grupo (GUALANO et al., 2007) e outros (EARNEST et al., 1996, OP 'T EIJNDE et al., 2001b, VAN LOON et al., 2004) são fortes estímulos ao desenvolvimento de estudos clínicos terapêuticos com pacientes com resistência à insulina, intolerância à glicose, dislipidemia, síndrome metabólica, diabetes do tipo II e obesidade. Além disso, o papel preventivo da creatina nessas doenças/condições também merece atenção. Por fim, relembramos que a capacidade da creatina em modificar o metabolismo glico-lipídico de maneira substancial em humanos parece ser efetiva apenas quando em combinação ao exercício (GUALANO et al., 2007, KREIDER et al., 1998, OP 'T EIJNDE et al., 2001b). Desta maneira, futuras pesquisas aplicadas não podem considerar esse suplemento exclusivamente como uma alternativa ao treinamento físico, mas como uma possível estratégia sinérgica ao mesmo tratamento e prevenção das doenças crônicas supracitadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALSEVER, R.N.; GEORG, R.H.; SUSSMAN, K.E. Stimulation of insulin secretion by guanidinoacetic acid and other guanidine derivatives. *Endocrinology*, v.86, n.2, p.332-336, 1970.
- BEMBEN, M.G.; LAMONT, H.S. Creatine supplementation and exercise performance: Recent findings. *Sports Medicine*, v.35, n.2, p.107-125, 2005.
- BLAIR, S.N.; LAMONTE, M.J.; NICHAMAN, M.Z. The evolution of physical activity recommendations: How much is enough? *American Journal of Clinical Nutrition*, v.79, n.5, p.913S-920S, 2004.
- DENGEL, D.R.; HAGBERG, J.M.; PRATLEY, R.E.; ROGUS, E.M.; GOLDBERG, A.P. Improvements in blood pressure, glucose metabolism, and lipoprotein lipids after aerobic exercise plus weight loss in obese, hypertensive middle-aged men. *Metabolism*, v.47, n.9, p.1075-1082, 1998.
- DURSTINE, J.L.; GRANDJEAN, P.W.; DAVIS, P.G.; FERGUSON, M.A.; ALDERSON, N.L.; DUBOSE, K.D. Blood lipid and lipoprotein adaptations to exercise: A quantitative analysis. *Sports Medicine*, v.31, n.15, p.1033-1062, 2001.
- DURSTINE, J.L.; HASKELL, W.L. Effects of exercise training on plasma lipids and lipoproteins. *Exercise and Sports Science Review*, v.22, p.477-521, 1994.
- EARNEST, C.P.; ALMADA, A.L.; MITCHELL, T.L. High-performance capillary electrophoresis-pure creatine monohydrate reduces blood lipids in men and women. *Clinical Science (London)*, v.91, n.1, p.113-118, 1996.
- EIJNDE, B.O.; DERAIVE, W.; WOJTASZEWSKI, J.F.; RICHTER, E.A.; HESPEL, P. Amp kinase expression and activity in human skeletal muscle: Effects of immobilization, retraining, and creatine supplementation. *Journal of Applied Physiology*, v.98, n.4, p.1228-1233, 2005.
- FERRANTE, R.J.; ANDREASSEN, O.A.; JENKINS, B.G.; DEDEOGLU, A.; KUEMMERLE, S.; KUBILUS, J.K.; KADDURAH-DAOUK, R.; HERSCH, S.M.; BEAL, M.F. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of huntington's disease. *Journal of Neuroscience*, v.20, n.12, p.4389-4397, 2000.

- GREEN, A.L.; HULTMAN, E.; MACDONALD, I.A.; SEWELL, D.A.; GREENHAFF, P.L. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *American Journal of Physiology*, v.271, n.5 Pt 1, p.E821-826, 1996.
- GUALANO, B.; NOVAES, R.B.; ARTIOLI, G.G.; FREIRE, T.O.; COELHO, D.F.; SCAGLIUSI, F.B.; ROGERI, P.S.; ROSCHEL, H.; UGRINOWITSCH, C.; LANCHI, A.H., JR. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*, 2007 (in press).
- GUALANO, B.; UGRINOWITSCH, C.; ARTIOLI, G.G.; BENATTI, F.B.; ROGERI, P.S.; A.H., L.J. Does creatine supplementation improve lipid profile in healthy male undergoing aerobic training? *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2007 (submetido).
- HENRIKSEN, E.J. Invited review: Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *Journal of Applied Physiology*, v.93, n.2, p.788-796, 2002.
- HOFFMAN, J.R.; STOUT, J.R.; FALVO, M.J.; KANG, J.; RATAMESS, N.A. Effect of low-dose, short-duration creatine supplementation on anaerobic exercise performance. *Journal of Strength and Conditioning Research*, v.19, n.2, p.260-264, 2005.
- JU, J.S.; SMITH, J.L.; OPPELT, P.J.; FISHER, J.S. Creatine feeding increases glut4 expression in rat skeletal muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, v.288, n.2, p.E347-352, 2005.
- KATZMARZYK, P.T.; LEON, A.S.; RANKINEN, T.; GAGNON, J.; SKINNER, J.S.; WILMORE, J.H.; RAO, D.C.; BOUCHARD, C. Changes in blood lipids consequent to aerobic exercise training related to changes in body fatness and aerobic fitness. *Metabolism*, v.50, n.7, p.841-848, 2001.
- KOKKINOS, P.F.; HURLEY, B.F.; SMUTOK, M.A.; FARMER, C.; REECE, C.; SHULMAN, R.; CHARABOGOS, C.; PATTERSON, J.; WILL, S.; DEVANE-BELL, J.; ET AL. Strength training does not improve lipoprotein-lipid profiles in men at risk for chd. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.23, n.10, p.1134-1139, 1991.
- KREIDER, R.B.; FERREIRA, M.; WILSON, M.; GRINDSTAFF, P.; PLISK, S.; REINARDY, J.; CANTLER, E.; ALMADA, A.L. Effects of creatine supplementation on body composition, strength, and sprint performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.30, n.1, p.73-82, 1998.
- LEMURA, L.M.; VON DUVILLARD, S.P.; ANDREACCI, J.; KLEBEZ, J.M.; CHELLAND, S.A.; RUSSO, J. Lipid and lipoprotein profiles, cardiovascular fitness, body composition, and diet during and after resistance, aerobic and combination training in young women. *European Journal of Applied Physiology*, v.82, n.5-6, p.451-458, 2000.
- MAGANARIS, C.N.; MAUGHAN, R.J. Creatine supplementation enhances maximum voluntary isometric force and endurance capacity in resistance trained men. *Acta Physiologica Scandinavica*, v.163, n.3, p.279-287, 1998.
- MARCO, J.; CALLE, C.; HEDO, J.A.; VILLANUEVA, M.L. Glucagon-releasing activity of guanidine compounds in mouse pancreatic islets. *FEBS Letter*, v.64, n.1, p.52-54, 1976.
- NEWMAN, J.E.; HARGREAVES, M.; GARNHAM, A.; SNOW, R.J. Effect of creatine ingestion on glucose tolerance and insulin sensitivity in men. *Medicine and Science in Sports and Exerc*, v.35, n.1, p.69-74, 2003.
- OP'T EIJNDE, B.; JIJAKLI, H.; HESPEL, P.; MALAISSE, W.J. Creatine supplementation increases soleus muscle creatine content and lowers the insulinogenic index in an animal model of inherited type 2 diabetes. *International Journal of Molecular Medicine*, v.17, n.6, p.1077-1084, 2006.
- OP 'T EIJNDE, B.; RICHTER, E.A.; HENQUIN, J.C.; KIENS, B.; HESPEL, P. Effect of creatine supplementation on creatine and glycogen content in rat skeletal muscle. *Acta Physiologica Scandinavica*, v.171, n.2, p.169-176, 2001a.
- OP 'T EIJNDE, B.; URSO, B.; RICHTER, E.A.; GREENHAFF, P.L.; HESPEL, P. Effect of oral creatine supplementation on human muscle glut4 protein content after immobilization. *Diabetes*, v.50, n.1, p.18-23, 2001b.

- PEREIRA, L.O.; LANCHA, A.H., JR. Effect of insulin and contraction up on glucose transport in skeletal muscle. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, v.84, n.1, p.1-27, 2004.
- PRADO, E.S.; DANTAS, E.H. Effects of aerobic and strength physical exercises on hdl and ldl lipoproteins and lipoprotein (a). *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v.79, n.4, p.429-433, 2002.
- ROONEY, K.; BRYSON, J.; PHUYAL, J.; DENYER, G.; CATERSON, I.; THOMPSON, C. Creatine supplementation alters insulin secretion and glucose homeostasis in vivo. *Metabolism*, v.51, n.4, p.518-522, 2002.
- ROONEY, K.B.; BRYSON, J.M.; DIGNEY, A.L.; RAE, C.D.; THOMPSON, C.H. Creatine supplementation affects glucose homeostasis but not insulin secretion in humans. *Annals of Nutrition and Metabolism*, v.47, n.1, p.11-15, 2003.
- TARNOPOLSKY, M.; MARTIN, J. Creatine monohydrate increases strength in patients with neuromuscular disease. *Neurology*, v.52, n.4, p.854-857, 1999.
- TARNOPOLSKY, M.A.; ROY, B.D.; MACDONALD, J.R. A randomized, controlled trial of creatine monohydrate in patients with mitochondrial cytopathies. *Muscle Nerve*, v.20, n.12, p.1502-1509, 1997.
- TERJUNG, R.L.; CLARKSON, P.; EICHNER, E.R.; GREENHAFF, P.L.; HESPEL, P.J.; ISRAEL, R.G.; KRAEMER, W.J.; MEYER, R.A.; SPRIET, L.L.; TARNOPOLSKY, M.A.; WAGENMAKERS, A.J.; WILLIAMS, M.H. American college of sports medicine roundtable. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.32, n.3, p.706-717, 2000.
- THOMPSON, P.D.; YURGALEVITCH, S.M.; FLYNN, M.M.; ZMUDA, J.M.; SPANNAUS-MARTIN, D.; SARITELLI, A.; BAUSSERMAN, L.; HERBERT, P.N. Effect of prolonged exercise training without weight loss on high-density lipoprotein metabolism in overweight men. *Metabolism*, v.46, n.2, p.217-223, 1997.
- VAN LOON, L.J.; MURPHY, R.; OOSTERLAAR, A.M.; CAMERON-SMITH, D.; HARGREAVES, M.; WAGENMAKERS, A.J.; SNOW, R. Creatine supplementation increases glycogen storage but not glut-4 expression in human skeletal muscle. *Clinical Science (London)*, v.106, n.1, p.99-106, 2004.
- VOLEK, J.S.; DUNCAN, N.D.; MAZZETTI, S.A.; STARON, R.S.; PUTUKIAN, M.; GOMEZ, A.L.; PEARSON, D.R.; FINK, W.J.; KRAEMER, W.J. Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.31, n.8, p.1147-1156, 1999.
- VOTRUBA, S.B.; HORVITZ, M.A.; SCHOELLER, D.A. The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition*, v.16, n.3, p.179-188, 2000.
- WALKER, J.B. Creatine: Biosynthesis, regulation, and function. *Advances in Enzymology* v.50, n.177, p.242, 1979.
- WALKER, J.B.; HANNAN, J.K. Creatine biosynthesis during embryonic development. False feedback suppression of liver amidinotransferase by n-acetimidoysarcosine and l-carboxymethyl-2-iminoimidazolidine (cyclocreatine). *Biochemistry*, v.15, n.12, p.2519-2522, 1976.
- WATKINS, L.L.; SHERWOOD, A.; FEINGLOS, M.; HINDERLITER, A.; BABYAK, M.; GULLETTE, E.; WAUGH, R.; BLUMENTHAL, J.A. Effects of exercise and weight loss on cardiac risk factors associated with syndrome x. *Archives of Internal Medicine*, v.163, n.16, p.1889-1895, 2003.
- WILLOUGHBY, D.S.; ROSENE, J.M. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, v.35, n.6, p.923-929, 2003.
- WYSS, M.; KADDURAH-DAOUK, R. Creatine and creatinine metabolism. *Physiological Reviews*, v.80, n.3, p.1107-1213, 2000.
- YOUNKIN, D.P.; BERMAN, P.; SLADKY, J.; CHEE, C.; BANK, W.; CHANCE, B. 31p nmr studies in duchenne muscular dystrophy: Age-related metabolic changes. *Neurology*, v.37, n.1, p.165-169, 1987.

Contatos

Universidade de São Paulo
Fone: (11) 3091 3096
Endereço: Avenida Professor Mello Moraes, 65 – Butantã CEP: 05508-900 - São Paulo, SP.I
E-mail: gualano@usp.br

Tramitação

Recebido em: 01/12/07
Aceito em: 13/03/08