**KEYWORDS**

Creatine, caffeina, muscle strength, supplements, ATP

Creatina: funzioni, caratteristiche, timing e modalità di assunzione per il miglioramento della performance atletica

CREATINA: RUOLO, CARATTERISTICHE E FUNZIONI

La creatina è una sostanza naturalmente presente nell'organismo umano, essenziale per la produzione di energia nelle cellule, in particolare durante sforzi ad alta intensità. Il nome deriva dal greco "kreas/kρέας" (che significa "carne"), ed è una molecola ubiquitaria nei vertebrati.

Da decenni è uno degli integratori più studiati e utilizzati, soprattutto sotto forma di creatina monoidrato (CrM/CM), sia per migliorare la performance atletica, sia per i potenziali benefici sulla salute. Nonostante il suo ampio impiego, persistono dubbi sulla sicurezza della sua assunzione prolungata, spesso alimentati da fonti non scientifiche.

Si tratta di un composto azotato non proteico, un derivato aminoacidico comunemente presente in alimenti come carne e pesce. A seguito dell'introduzione e assimilazione per tramite di alimenti o integratori, avviene la sua fosforilazione nella cellula muscolare e la conseguente produzione di PCr, di cui è quindi una componente primaria.

La funzione principale della creatina risiede nella rigenerazione dell'adenosina trifosfato (ATP) durante i primi secondi di contrazione muscolare tipica di esercizio fisico intenso: svolge dunque un ruolo chiave nelle attività che richiedono grandi quantità di energia per pe-

**Dott. Pierluigi De Pascalis**

Laureato magistrale in: Scienze motorie; Scienze della nutrizione umana; Psicologia comportamentale e cognitiva applicata. Biologo nutrizionista, responsabile della formazione e divulgazione scientifica di NonSoloFitness. Professore a contratto presso l'Università degli Studi di Foggia. pierluigi@depascalis.net - www.depascalis.net

riodi relativamente brevi di tempo, essendo infatti la principale sostanza implicata nelle reazioni della via anaerobica lattacida.

La sua rilevanza fisiologica è strettamente legata alla fosfocreatina (PCr) e alla reazione catalizzata dall'enzima creatina chinasi (CK) in tessuti con elevate e fluttuanti richieste energetiche, come i muscoli scheletrici, il cuore, il cervello, la retina e gli spermatozoi, il sistema CK/PCr/Cr (spesso chiamato "sistema della creatina chinasi") è di importanza critica per il metabolismo energetico.

La concentrazione stessa di ADP nella cellula stimola la CK, agevolando la degradazione della PCr a Cr e ATP, aumentando quasi istantaneamente la quantità di ATP. Quando l'ATP è abbondante (riposo), l'equilibrio vira verso la formazione di PCr, quando la richiesta di energia aumenta la reazione si inverte rigenerando ATP.

L'idrolisi di un fosfato da parte di un composto fosforilato come la PCr, fornisce dunque l'energia per la risintesi di ATP, grazie all'elevata energia rilasciata dalla scissione dei legami tra la molecola di creatina e il fosfato. La fosfocreatina rappresenta una riserva immediatamente disponibile di legami fosfato ad alta energia, che non richiede ossigeno, per l'impiego in attività esplosive e/o massimali. Queste reazioni sono reversibili, quindi il fosfato inorganico (Pi) può determinare tanto la risintesi di ATP che quella di PCr. Come sarà meglio chiarito di seguito, la quota di PCr accumulata nelle cellule è significativamente maggiore rispetto alla quantità di ATP.



BIOSINTESI, TURNOVER, ASSORBIMENTO E TRASPORTO

Il ciclo di vita della creatina nel corpo è un processo finemente regolato che coinvolge sintesi, trasporto e degradazione. Il corpo umano è in grado di sintetizzare circa 1-2 grammi al giorno di creatina; il processo avviene nel fegato, nel pancreas e a livello renale a partire dagli aminoacidi arginina, glicina e metionina.

La produzione endogena soddisfa circa il 50% del fabbisogno quotidiano che è stimato tra 2 e 4 grammi, valore dipendente dalla massa muscolare e dai livelli di attività fisica individuali. La restante parte può essere ottenuta tramite la dieta o attraverso l'integrazione specifica, soprattutto in caso di aumentato fabbisogno o nella ricerca dei vantaggi che determina, non solo a livello di performance atletica.

Gli alimenti di origine animale sono quelli che garantiscono il maggiore apporto, mentre è trascurabile la presenza in ambiente vegetale, lasciando sin da subito ipotizzare l'utilità di una integrazione per sogget-

ti vegetariani e, ancor di più, vegani. Ma occorre considerare che anche la cottura degli alimenti può compromettere la presenza di creatina: la cottura eccessiva può degradarla quasi del tutto portandola a valori prossimi allo zero anche nelle fonti che ne sono più ricche. Come se non bastasse, un aspetto meno noto ma di potenziale rilevanza per la salute, è il ruolo della creatina e della creatinina come precursori nella formazione di mutageni e carcinogeni alimentari. La cottura della carne (in particolare la frittura e la grigliatura) è associata alla generazione di composti mutageni e cancerogeni (AIA, *amino-imidazo-*aa*renes*, una **classe di composti eterociclici aromatici** contenenti azoto, che si formano **durante la cottura ad alte temperature come conseguenza della reazione** di Maillard tra **aminoacidi, creatinina e zuccheri**).

Numerose prove indicano che la creatina, e ancor di più la creatinina, sono precursori importanti di questi AIA e, poiché la conversione della creatina in creatinina è favorita ad elevate temperature, la creatinina è probabilmente il precursore effettivo dei mutageni.



Alimento	Creatina (g / kg)	Effetto clinico
ARINGHE	6,5-10,0	PESCE CON IL TENORE PIÙ ELEVATO
MANZO	4,5	VALORE TIPICO DELLE CARNI ROSSE
SALMONE	4,5	SIMILE AL MANZO, PUÒ VARIARE CON LA TIPOLOGIA
MAIALE	5,0	LEGGERMENTE SUPERIORE AL MANZO
TONNO	4,0	LA COTTURA PROLUNGATA RIDUCE IL CONTENUTO
MERLUZZO	3,0	PESCE MAGRO IN GENERE
PLATESSA	2,0	
LATTE	0,1	ANALOGO AI LATTICINI FRESCHI, LA COTTURA NON INCIDE IN MODO SIGNIFICATIVO
CROSTACEI (GAMBERI)	TRACCE	CONTENUTO TRASCURABILE
FRUTTA E VERDURA	TRACCE	VIRTUALMENTE ASSENTE

TABELLA 1 - CONTENUTO DI CREATINA IN ALCUNI ALIMENTI (DA RASMUSSEN, C. J., 2008)

La creatina presente in un essere umano è accumulata sia nella forma libera (per circa un terzo del totale) che in forma fosforilata (fosfocreatina). Un buon 90-95% del totale immagazzinato nel corpo è a livello muscolare il restante 5% è distribuito fra cuore, testicoli, cervello e retina. Il pool totale medio (PCr + creatina libera) è di circa 120 grammi in un individuo di 70 kg, ma con la capacità di arrivare fino a 160 grammi in condizioni specifiche. Circa 2 g al giorno di creatina sono escreti per tramite delle urine sotto forma di creatinina, mentre in modo contestuale avviene la sintesi endogena a livello epatico: l'eliminazione diminuisce le scorte corporee, alimentazione e risintesi le reintegrano.

La degradazione della creatina a creatinina avviene attraverso un processo prevalentemente spontaneo e non enzimatico e la creatinina, essendo una molecola non ionica e permeabile alle membrane, diffonde costantemente dalle cellule nel sangue e viene escretata dai reni nell'urina.

Poiché il tasso di formazione non enzimatica di creatinina dalla creatina è quasi costante e oltre il 90% della creatina corporea si trova nel tessuto muscolare, l'escrezione urinaria di creatinina nelle 24 ore può essere utilizzata come misura approssimativa della massa muscolare totale.

Una volta sintetizzata a livello epatico, o assunta con la dieta, viene veicolata nel torrente ematico e da qui deve entrare nelle cellule che la utilizzano. Questo processo è mediato da un trasportatore di creatina specifico, saturabile e sodio-cloruro dipendente: si tratta di una proteina di membrana responsabile dell'assorbimento attivo della **creatina** all'interno delle cellule, in particolare nel **muscolo scheletrico**, nel **cuore** e nel **cervello**. Sfrutta il gradiente elettrochimico di **sodio (Na⁺)** e **cloruro (Cl⁻)** per importare creatina contro il proprio gradiente di concentrazione. Per ogni molecola di creatina trasportata, il CRT co-trasporta **2 ioni Na⁺** e **1 ione Cl⁻**; questo meccanismo spiega tra l'altro la maggiore pre-

senza di acqua intracellulare, è la conseguenza della variazione della pressione osmotica intracellulare, bilanciata dall'ingresso di acqua. La ritenzione è quindi intracellulare e non extracellulare. Nel muscolo infine la creatina è fosforilata a PCr, quest'ultima può cedere rapidamente il gruppo fosfato all'ADP, mantenendo elevata la concentrazione di ATP durante sforzi intensi e di breve durata.

In relazione al trasportatore di creatina, è possibile segnalare che ne esistono 2 differenti isoforme: CreaT1 (tipico delle strutture muscolari, e unico trasportatore implicato nell'impiego della creatina introdotta con integratori) e CreaT2 reperibile in sede testicolare.

I livelli più elevati di mRNA per questo trasportatore si riscontrano nel rene, nel cuore e nel muscolo scheletrico, ma l'espressione e l'attività del trasportatore di creatina sembrano essere influenzate da fattori dietetici e ormonali, ad esempio l'integrazione di creatina nella dieta ne diminuisce l'espressione.

VANTAGGI SULLA PERFORMANCE SPORTIVA

La disponibilità di PCr muscolare influenza significativamente la quantità di energia generata durante brevi periodi di attività ad alta intensità. Ma questa considerazione è bidirezionale nel senso che, da studi condotti su soggetti di età differente si è riscontrato come, a fronte di una concentrazione totale di creatina pressoché uguale, la concentrazione nei distretti muscolari fosse maggiore negli individui più giovani. Questo porta a pensare che a influenzare la distribuzione di creatina in un muscolo intervenga anche il grado di attività motoria del soggetto.

Negli atleti l'integrazione di creatina comporta l'aumento delle risorse energetiche muscolari (di tipo anaerobico lattacido) sino al 20%; inoltre occorre considerare che quando il creatinfosfato si scinde per convertire ADP in ATP, la creatina libera che ne deriva ha un lieve potere alcalinizzante. Pertanto, oltre a ottimizzare direttamente il sistema anaerobico lattacido, essa interviene nel tamponare parte dell'acido lattico prodotto in modalità anaerobica lattacida, migliorando indirettamente anche un altro sistema energetico.

L'assunzione di una dose elevata di CM dopo un'attività atleticamente intensa favorisce il recupero della capacità contrattile del muscolo, questo senza compromettere i livelli di sicurezza dal momento che supplementazioni per brevi periodi (5 gg consecutivi) anche a dosaggi elevati (20 g/die) non hanno determinato evidenze degne di nota su pressione sanguigna, funzione renale, attività della creatin chinasi plasmatica. Del resto non emergono problematiche specifiche, come di seguito chiarito, neanche per supplementazione della durata di anni.

Date le peculiarità del sistema anaerobico sul quale agisce, si potrebbe ipotizzare una integrazione esclusivamente in chi svolge discipline di potenza o che prevedano ripetuti sprint di breve durata. Tuttavia questa affermazione ha una validità relativa alla luce delle numerose funzioni esercitate dalla creatina incluso il ruolo di carrier dell'ATP con ripercussioni anche sul fronte dei lavori puramente aerobici. Resta il fatto che nelle fibre muscolari di tipo veloce (tipo II) si riscontra una presenza di PCr sino a 6 volte superiore rispetto all'ATP, e un aumento della sua disponibilità

COSA SI CREDE CHE FACCIA

Costruisce massa muscolare



agisce a più livelli, dalle prestazioni di forza (incluso il lavoro finalizzato al suo incremento) a quelle esplosive. L'integrazione con creatina è da decenni al centro dell'interesse nel campo della nutrizione sportiva, è ampiamente utilizzata ed è considerata tra gli integratori più studiati.

La creatina monoidrato in particolare si è guadagnata una reputazione solida per la sua efficacia nel migliorare parametri fondamentali per la prestazione fisica: forza, massa muscolare e potenza anaerobica, oltre a un non trascurabile beneficio per le discipline di endurance. La quantità di studi disponibili è così vasta da richiedere una sintesi rigorosa per distinguere le evidenze solide da risultati isolati o aneddotici.

Una revisione sistematica (Branch, et al., 2022) e una metanalisi,

pubblicate sul Journal of the International Society of Sports Nutrition, hanno cercato di colmare questa lacuna, analizzando in modo quantitativo e metodologicamente accurato l'effetto negli adulti sani della supplementazione con creatina.

I risultati emersi sono chiari e, per molti aspetti, sorprendenti.

- **Età:** la creatina è efficace sia nei giovani adulti (<50 anni) che negli anziani (≥50 anni), con effetti leggermente superiori nei primi.
- **Durata:** l'efficacia non dipende in modo sostanziale dalla durata del trattamento (sia protocolli brevi che di lunga durata hanno mostrato benefici).
- **Allenamento:** l'associazione con l'allenamento contro resistenza amplifica notevolmente i risultati.

COSA FA REALMENTE

Supporta la produzione di energia

Migliora la condizione

Equilibra l'umore

Combatte l'affaticamento mentale

Preserva la massa muscolare

Migliora la performance fisica

Supporta la salute delle ossa

Favorisce il recupero muscolare

Promuove una composizione corporea sana

Supporta il metabolismo

Contrasta i segni tipici dell'invecchiamento

Ottimizza l'idratazione cellulare



Forza muscolare

Uno degli effetti più consistenti dell'integrazione con creatina riguarda l'aumento della forza muscolare, misurata prevalentemente attraverso il test del massimale (1-RM) su esercizi fondamentali come squat, panca e stacchi. La creatina si è dimostrata efficace nel potenziare la capacità contrattile muscolare, attraverso un incremento della disponibilità di fosfocreatina.

Nella meta-analisi citata l'effetto sull'aumento della forza è stato valutato di entità moderata (SMD = 0,44), ma altamente significativo da un punto di vista clinico. Questo valore è particolarmente rilevante considerando la variabilità delle popolazioni incluse negli studi: dai soggetti sedentari a quelli allenati, da giovani adulti fino a persone sopra i 60 anni. L'aumento di forza si è mantenuto considerevole indipendentemente dalla durata della supplementazione, suggerendo che la cre-

atina agisce anche in protocolli brevi, ma con effetti cumulativi se associata a programmi di allenamento contro resistenza.

Non sembrano esserci evidenze chiare riguardo miglioramenti, se non molto modesti, sui lavori isometrici.

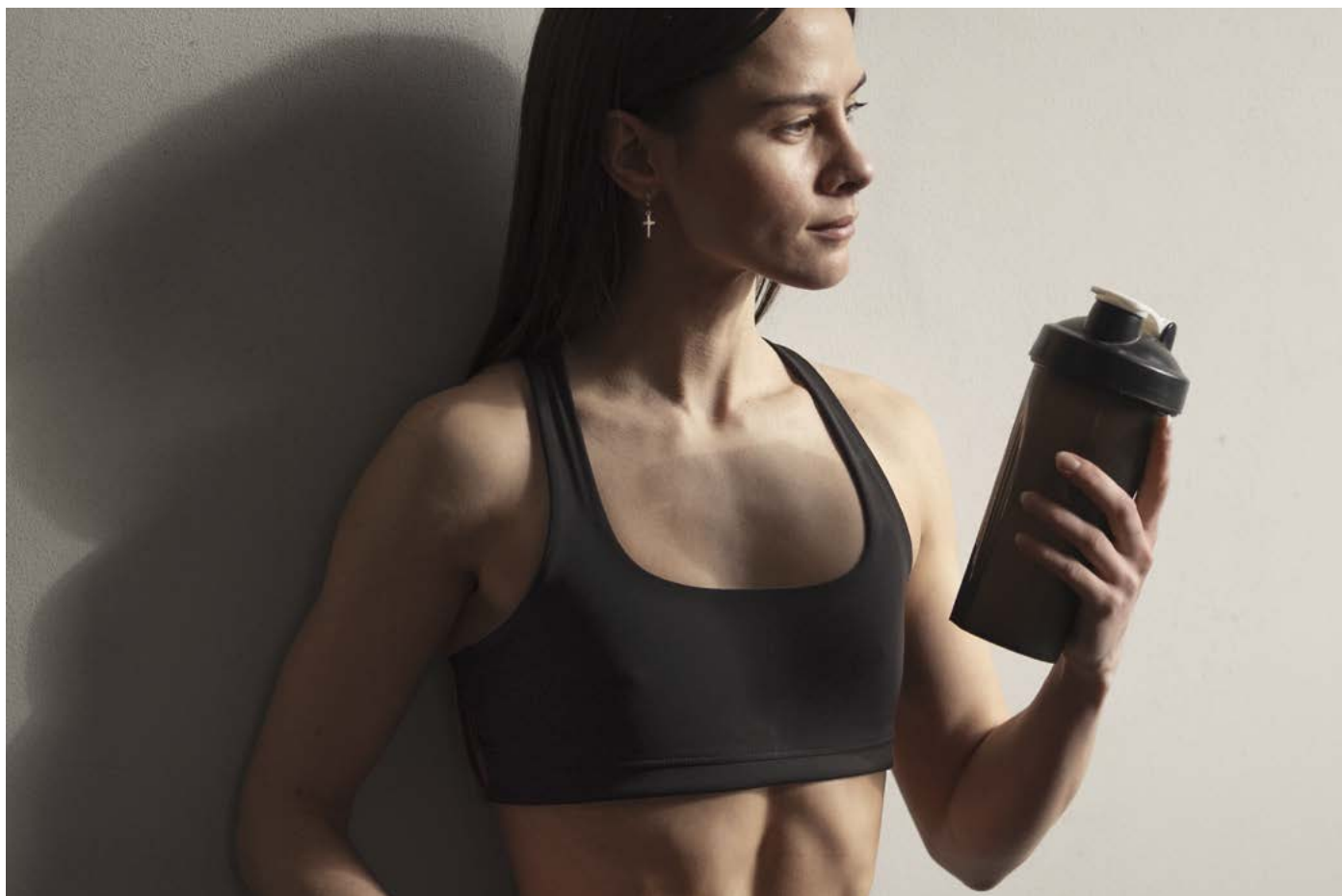
I meccanismi alla base sono legati prevalentemente all'aumento delle scorte di fosfocreatina e quindi alla risintesi dell'ATP portando a maggiori guadagni di forza muscolare. Un aumento delle scorte intramuscolari di creatina consente anche un miglior recupero dopo l'esercizio, migliorando le prestazioni nelle ripetizioni ad alta intensità.

Massa muscolare

Accanto all'incremento della forza, l'integrazione con creatina ha prodotto miglioramenti significativi anche nella massa muscolare. L'aumento della massa magra è un risultato cruciale non solo per

fini estetici o sportivi, ma anche in termini di salute metabolica, prevenzione della sarcopenia e miglioramento della sensibilità insulinica.

La revisione ha evidenziato che l'effetto medio della creatina sulla massa muscolare, misurata tramite metodiche dirette come DEXA o indirette come circonferenze muscolari e plicometria, è stato valutato con una *Standardized Mean Difference (SDM)* pari a 0,39. *Questo risultato conferma che la creatina favorisce non solo un miglioramento funzionale, ma anche strutturale del tessuto muscolare. L'ipotesi più accreditata è che l'incremento delle riserve intracellulari di acqua e fosfocreatina crei un ambiente favorevole all'attivazione della sintesi proteica e alla proliferazione dei mioblasti (cellule progenitrici che, attraverso il processo di differenziazione, portano alla miogenesi, ossia alla nascita di nuove cellule muscolari).*



In particolare i dati mostrano come il guadagno muscolare sia potenziato quando la creatina è assunta in concomitanza con l'allenamento con sovraccarichi, ma si osservano miglioramenti anche in assenza di esercizio strutturato, specialmente in soggetti anziani o con ridotta massa muscolare di base.

*I meccanismi fisiologici alla base dell'aumento dell'ipertrofia mediata dalla creatina sono molteplici. L'aumento dell'acqua intracellulare ad esempio, come già detto, non deve essere ridimensionato come semplice ritenzione idrica, dal momento che l'idratazione cellulare influenza la velocità di sintesi proteica. Si ipotizza infatti che l'aumento del volume cellulare faciliti la produzione di fattori regolatori miogenici (MRFs) una famiglia di **fattori di trascrizione** fondamentali per la **formazione, differenziazione e rigenerazione del muscolo scheletrico**. Essi **attivano l'espressione genica necessaria alla miogenesi**, cioè il processo attraverso cui le cellule progenitrici si trasformano in **fibre muscolari mature**.*

La creatina aumenta la differenziazione, l'attività e il contenuto delle cellule satellite, cruciali per lo sviluppo di nuove fibre muscolari o per la riparazione di quelle danneggiate, e la secrezione ormonale, in particolare di IGF-1 con peculiarità anaboliche. In ultimo l'azione antiossidante può contribuire a un migliore recupero muscolare e a maggiori adattamenti all'allenamento.

L'aumento della forza è poi alla base dello stimolo meccanico che agisce sui processi anabolici, pertanto l'incremento della prima ha ricadute positive anche sull'ipertrofia.

Performance anaerobica

La performance anaerobica rappresenta una componente fondamentale in molte discipline sportive, specialmente quelle che richiedono brevi scatti, salti ripetuti, sprint ciclici o movimenti esplosivi. La creatina, in questo contesto, riveste un ruolo chiave migliorando la disponibilità immediata di ATP durante i primi secondi di sforzo intenso.

I risultati della meta-analisi sono particolarmente interessanti: l'effetto sulla performance anaerobica è stato valutato con una SMD di 0,64, valore che si colloca tra moderato e alto, indicativo di un impatto tangibile e riproducibile. Questo incremento si è manifestato in test di sprint, prove ciclistiche massimali, salti ripetuti e altri esercizi tipicamente utilizzati per valutare la capacità anaerobica.

Il meccanismo attraverso il quale la creatina esercita questo effetto è duplice: da un lato migliora la disponibilità energetica cellulare nei momenti critici, dall'altro consente una più rapida risintesi dell'ATP durante le fasi di recupero tra sforzi ripetuti, permettendo così un mantenimento più elevato della potenza nei successivi interventi.

Anche in questo caso l'integrazione si dimostra vantaggiosa non solo per atleti, ma anche per soggetti sedentari o anziani coinvolti in programmi di riabilitazione funzionale o di potenziamento neuromuscolare.

Al netto della revisione citata, il miglioramento della performance anaerobica (potenza anaerobica) riguarda gli sprint, il ciclismo, il nuoto, i salti e tutti gli sport di situazione o con gesti ripetitivi. Sebbene il ruolo più eclatante



della PCr sia quello di favorire la risintesi di ATP partendo da ADP, occorre menzionare che la maggiore presenza di ADP è essa stessa elemento che favorisce la comparsa del senso di affaticamento. Quindi al ruolo direttamente ergogenico si somma la riduzione di ADP in quanto tale.

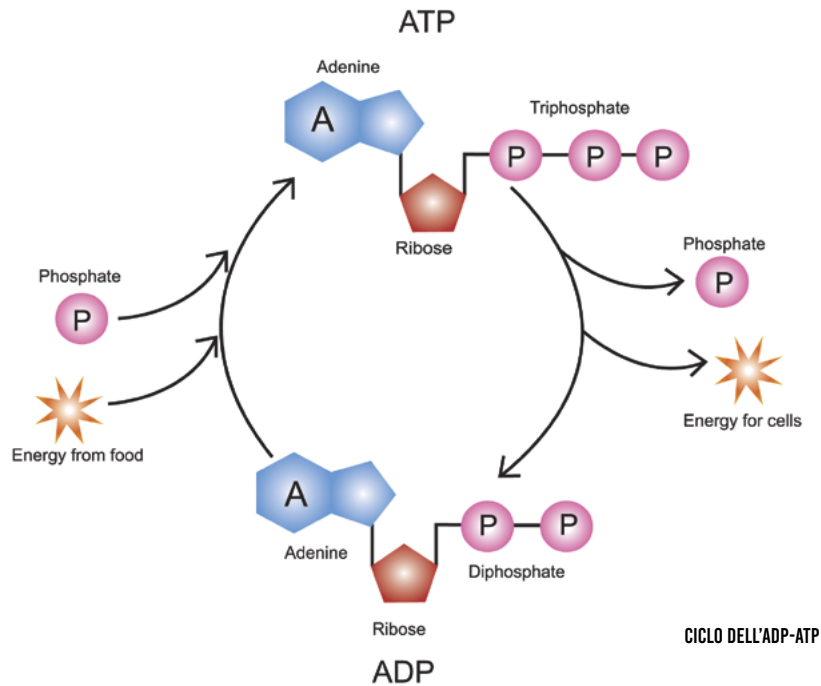
I benefici della creatina si palesano in modo più eclatante quando vi sono sforzi intensi e ripetuti, intervallati da pause di riposo.

Performance aerobica

Anche se la creatina è celebre negli sport di potenza, le evidenze raccolte suggeriscono utili ricadute anche per prestazioni di endurance ad alta intensità, grazie alla maggiore capacità di tamponare il metabolismo anaerobico e di ritardare l'accumulo di lattato. Ha dimostrato un'ottima efficacia nel ritardo della fatica neuromuscolare del 13% in atlete élite, un incremento del 12% della soglia anaerobica e riduzione del lattato in prove incrementali; la fosfocreatina, oltre a rigenerare rapidamente l'ATP, può sostenere il rifornimento energetico fino a ~3 minuti ritardando il ricorso alla glicolisi, e agire da carrier tra mitocondri e fibre muscolari, favorendo l'attività aerobica (Rasmussen C. J., 2008).

Rimane naturalmente marginale il miglioramento globale nelle attività prettamente aerobiche che non prevedano sprint o cambi di intensità repentini. Tuttavia non è da dimenticare, come di seguito meglio chiarito, che la creatina aumenta la sintesi di glicogeno quando consumata con i carboidrati. L'aumento del glicogeno muscolare fornisce una fonte energetica più appropriata durante l'allenamento di resistenza, supportando le sessioni di allenamento anche per quanto riguarda il processo di catabolismo muscolare a scopo energetico (gluconeogenesi, in particolare con il coinvolgimento del ciclo della alanina-glucosio).

Un aspetto fondamentale emerso dalla revisione è la conferma della sicurezza dell'integrazione con creatina. In nessuno degli studi inclusi sono stati riportati eventi avversi gravi, e la tollerabilità si è mantenuta elevata anche nei soggetti più anziani.



Questo dato conferma che la creatina può essere considerata non solo efficace, ma anche sicura per un'ampia varietà di individui.

Inoltre i risultati sono stati coerenti tra uomini e donne, giovani e anziani, soggetti allenati e sedentari. Questo rende la creatina un integratore estremamente versatile, con applicazioni che vanno ben oltre il solo contesto sportivo competitivo.

Per quanto riguarda le performance aerobiche è da aggiungere un ulteriore elemento: l'aumento di peso determinato dall'impiego della creatina potrebbe essere un elemento potenzialmente negativo, influenzando anche semplicemente l'economia del gesto atletico. Tuttavia solo di rado le performance agonistiche si compongono di attività di pura resistenza. In dirittura d'arrivo quasi sempre la differenza è svolta da uno sprint finale. Molto più marginale invece appare ai fini di un "mero" allenamento aerobico finalizzato al mi-

glioramento dei parametri cardiovascolari in soggetti non agonisti o che non utilizzano specifiche tecniche di allenamento.

INTEGRAZIONE

L'integrazione di creatina è stata ampiamente studiata e ha dimostrato di aumentare il contenuto di creatina e PCr muscolare del 10-40%, migliorando la capacità di esercizio anaerobico, il volume di allenamento e portando a maggiori guadagni in forza, potenza e massa muscolare. È riconosciuta come uno dei supplementi dietetici più efficaci per l'incremento della forza muscolare e della prestazione anaerobica generale. Oltre ai benefici prestazionali vi sono crescenti evidenze che la supplementazione di creatina monoidrato (CrM), la forma più studiata e clinicamente validata, possa offrire vantaggi per la salute lungo tutto l'arco della vita e avere ruoli terapeutici in diverse popolazioni cliniche, come nella gestione del diabete di tipo 2, nella sarcopenia, nell'o-

steoporosi e nelle malattie neuromuscolari. La carenza di creatina nella dieta è stata associata a maggiori rischi per la salute, inclusi problemi di crescita nei bambini e adolescenti, rischi per la salute riproduttiva nelle donne e peggioramento della funzione cognitiva negli anziani.

La più comune ed efficace forma di creatina, come detto e ribadito, è la creatina monoidrato (CrH₂O), disponibile prevalentemente in forma di polveri o compresse. Vi sono differenti approcci all'integrazione, se si valuta una supplementazione a dosaggi elevati, pari a 20/30g-die per 2 settimane, questi sono in grado di aumentare i livelli di PCR e di creatina libera del 30%, mantenendoli inalterati per diverse settimane anche in caso di sospensione dell'integrazione.

L'ingestione di creatina necessita dell'assorbimento attraverso la mucosa intestinale, processo insulinodipendente, quindi l'integrazione appare più agevole se contestualmente sono introdotti prodotti che contengono zuccheri o che, come meglio spiegato, stimolano il rilascio di insulina. In uno dei tanti studi sul tema è emerso (a conferma di quanto già noto) che l'assunzione di creatina monoidrato insieme a 18 g di destrosio ha registrato la maggiore ritenzione, con una media dell'80% della creatina assunta effettivamente trattenuta. Questo dato è nettamente superiore al 61% osservato nel gruppo con sola creatina monoidrato e al 63% del gruppo con creatina effervescente. La spiegazione di questi risultati risiede nel ruolo dell'insulina. La letteratura scientifica mostra che l'ingestione concomitante di carboidrati semplici come il destrosio aumenta la secrezione insulinica, il che fa-

cilita il trasporto di creatina nelle cellule muscolari.

La creatina citrato contenuta nella versione effervescente, nonostante sia spesso preferita per motivi organolettici e di solubilità, non ha mostrato benefici aggiuntivi in termini di ritenzione. Questa differenza potrebbe dipendere dalla diversa capacità della molecola di attraversare le membrane cellulari o dalla velocità di assorbimento intestinale.

L'assorbimento intestinale della CM è vicino al 100% nei soggetti sani. Studi farmacocinetici dimostrano però che specifiche formulazioni possono modulare la creatinemia: dopo una dose isomolare (4,4 g) la creatina piruvato produce picchi plasmatici del 17% superiori alla CM, mentre il blend CN-CRN raggiunge concentrazioni di 184 μmol/L a 60 min rispetto ai 119 μmol/L della CM. Tali differenze sembrano legate a solubilità, pH ed equilibrio creatina↔creatinina, ma non sempre si traducono in un maggiore accumulo muscolare.

Oltre a diversi protocolli per la supplementazione, esistono quindi differenti forme di integratori di creatina, tuttavia non per tutti è possibile reperire robuste

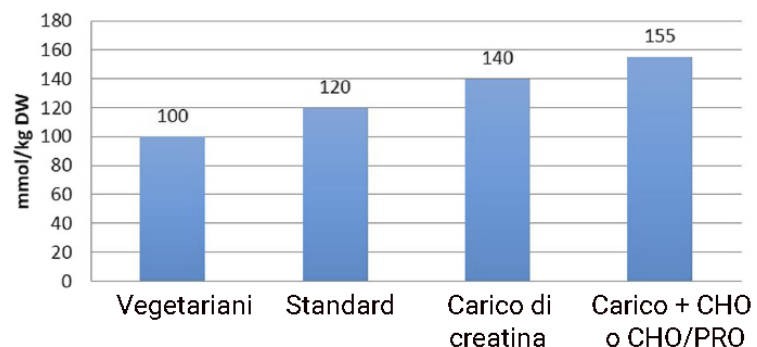
evidenze circa il meccanismo d'azione ed efficacia. È certamente possibile affermare che, all'attuale stato delle conoscenze, la creatina monoidrato (CM) resta lo standard di riferimento per efficacia, sicurezza e anche per quanto attiene i costi.

ELEMENTI CHE FAVORISCONO ED ELEMENTI CHE CONTRASTANO L'ASSIMILAZIONE DELLA CREATINA

Sebbene, come anticipato, l'assorbimento intestinale della CM sia quasi del 100%, la sua effettiva utilizzazione dipende dalla captazione da parte del muscolo scheletrico. Diversi studi hanno esplorato strategie per ottimizzare questa captazione e, in questo contesto, l'insulina emerge come un fattore chiave.

L'efficacia della supplementazione di creatina nell'aumentare le scorte muscolari varia tra gli individui, cosiddetti "responders" che mostrano un aumento maggiore (20-40%) rispetto ai "non-responders" (10-20%). Questa variabilità è in parte attribuita alla regolazione e all'attività dei trasportatori di creatina e ai livelli basali di creatina nel muscolo, ma è anche connessa alla distribuzione delle fibre muscolari:

Livelli di creatina muscolare



LIVELLI APPROSSIMATIVI DI CREATINA MUSCOLARE TOTALE IN MMOL/KG DI PESO SECCO MUSCOLARE RIPORTATI IN LETTERATURA PER VEGETARIANI, INDIVIDUI CHE SEGUONO UNA DIETA NORMALE E IN RISPOSTA AL CARICO DI CREATINA CON O SENZA CARBOIDRATI (CHO) O CHO E PROTEINE (PRO). TRATTO DA: RICHARD B. KREIDE, 2022.]

maggiore è la quantità di fibre di tipo II, maggiori saranno gli effetti conseguenti la supplementazione di creatina.

È importante notare che non è l'indice glicemico (IG) a determinare l'aumento dei livelli glicemici e insulinemici, ma il carico glicemico complessivo. Pertanto fonti di carboidrati con un IG moderato assunte in grandi quantità possono stimolare l'insulina più efficacemente di fonti ad alto IG assunte in piccole quantità.

La ricerca ha abbondantemente dimostrato che l'ingestione concomitante di creatina con nutrienti che stimolano l'insulina ne aumenta in modo significativo l'accumulo e la ritenzione nel muscolo scheletrico. I ricercatori suggeriscono che questa risposta è il risultato di un aumento del trasporto mediato dall'insulina che è in grado di migliorare l'accumulo di creatina nei muscoli anche senza la presenza di carboidrati. L'insulina aumenta l'attività della pompa sodio-potassio (Na⁺/K⁺ ATPasi) e questo può indirettamente stimolare l'attività del trasportatore di creatina (CreaT1) che è sodio-cloruro-dipendente. Questo fattore è determinante in quanto la creatina non captata a livello muscolare, viene eliminata entro un arco temporale relativamente breve (circa 24h).

L'insulina può essere stimolata non solo dai carboidrati, ma anche dalle proteine. In particolare le proteine del siero del latte (*protein whey*) e molti aminoacidi hanno una notevole capacità insulinogenica. La combinazione di carboidrati e proteine può portare a un aumento ancora maggiore della secrezione di insulina rispetto ai soli carboidrati o alle sole proteine. Studi hanno mostrato che la supplementa-

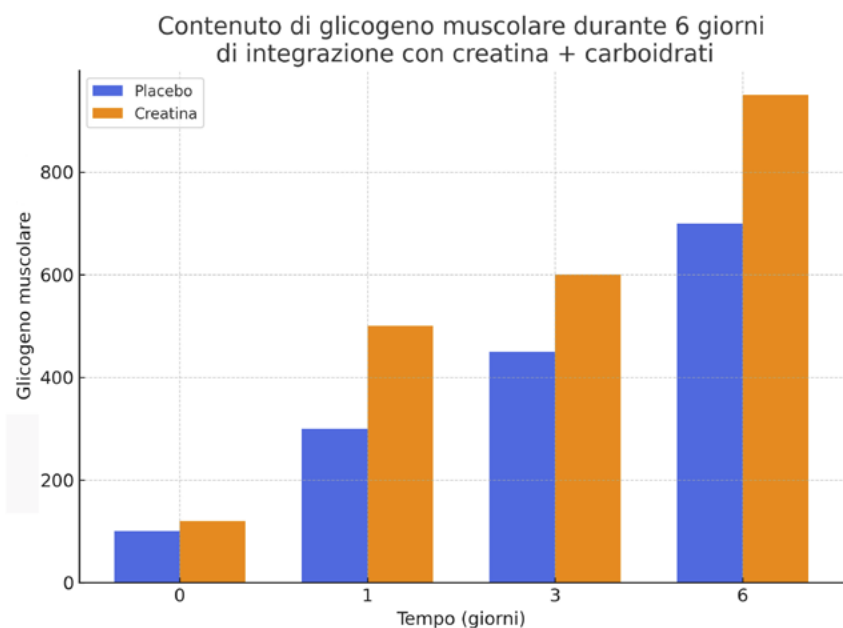
zione di creatina con circa 50 g di proteine e 50 g di carboidrati è efficace quanto 100 g di carboidrati nel potenziare la secrezione di insulina e la ritenzione di creatina. Inoltre la supplementazione di creatina con proteine del siero è risultata paragonabile alla creatina con carboidrati per il miglioramento della forza e dell'ipertrofia muscolare. Questo suggerisce che ciò che migliora la ritenzione di creatina è l'insulina stessa, non necessariamente i carboidrati di per sé.

Dato il ruolo dell'insulina, l'ingestione di creatina immediatamente dopo l'allenamento sembrerebbe essere più vantaggiosa, specialmente se assunta con una bevanda a base di carboidrati e proteine/aminoacidi. Questo momento massimizza l'efficacia sfruttando l'aumento del flusso sanguigno al muscolo post-esercizio e il picco insulinico indotto dai nutrienti, favorendo un maggiore trasporto di creatina e aminoacidi nel muscolo sche-

letrico. Le evidenze sembrano confermare che l'assunzione di creatina post-allenamento produce risultati superiori in termini di forza e composizione corporea rispetto all'assunzione pre-workout, in particolare per dosaggi giornalieri di 3-5 grammi. L'integrazione di creatina immediatamente dopo l'allenamento è risultata superiore per l'aumento della massa muscolare rispetto all'assunzione immediatamente prima.

Inoltre la creatina assunta con i carboidrati ha una funzione qui già anticipata ma meno nota: aumenta la sintesi di glicogeno muscolare, effetto sinergico che contribuisce all'aumento del volume cellulare e dell'idratazione muscolare e fornisce supporto energetico ulteriore (come accennato precedentemente).

Oltre a elementi che possono migliorare l'assimilazione della creatina, ve ne sono altri che possono rappresentare un ostacolo. Tra i problemi principali cer-



CONTENUTO DI GLICOGENO NEL MUSCOLO SCHELETRICO (MMOL/KG-1) DURANTE 6 GIORNI DI SUPPLEMENTAZIONE DI CREATINA + CARBOIDRATI O GLICINA + CARBOIDRATI (PLACEBO) DOPO ESERCIZIO FISICO CON DEPLEZIONE DI GLICOGENO NELL'UOMO. (MOD. DA: ROBERTS, ET AL., 2016)

tamente è possibile segnalare il processo di degradazione della creatina, la cui stabilità è un fattore cruciale per l'assimilazione ed efficacia. In forma solida la creatina monoidrato (CM) è molto stabile, mostrando segni minimi di degradazione anche a temperature elevate per anni. Tuttavia la sua stabilità in soluzione acquosa è significativamente inferiore, soprattutto in ambienti acidi e a temperature elevate, quanto più basso è il pH e più alta è la temperatura, tanto più rapida è la degradazione.

È quindi consigliabile consumare la creatina immediatamente dopo averla sciolta in acqua o conservarla a basse temperature per ritardare la degradazione. Va notato che, sebbene lo stomaco abbia condizioni acide, il processo di protonazione della molecola di creatina a pH molto basso sembra in realtà prevenire la sua degradazione in creatinina nel tratto gastrointestinale (protonazione del gruppo amidico), dove la conversione è considerata minima. Pertanto il problema principale risiede nelle soluzioni acide pre-miscelate o conservate a lungo, piuttosto che nell'ambiente gastrico stesso.

Un argomento di dibattito nel contesto dell'assimilazione e dell'efficacia della creatina riguarda la sua interazione con la caffeina. A ben guardare sembrano esserci davvero poche evidenze che supportino come la co-assunzione di caffeina (in dosi elevate di 5 mg/kg di peso corporeo) possa annullare completamente l'effetto ergogenico della creatina sulla produzione di forza, nonostante l'aumento delle concentrazioni di fosfocreatina muscolare fosse simile alla sola introduzione di creatina.



IL DUMMY THROW TEST È UN TEST DI VALUTAZIONE FISICA UTILIZZATO NEL WRESTLING E IN ALTRI SPORT DA COMBATTIMENTO PER MISURARE LA FORZA ESPLOSIVA, LA RESISTENZA MUSCOLARE E LA TECNICA DELL'ATLETA. CONSISTE NEL SOLLEVARE E PROIETTARE RIPETUTAMENTE A TERRA UN MANICHINO DA ALLENAMENTO (DUMMY), SPESSO DI PESO VARIABILE TRA 20 E 40 KG, PER UN NUMERO MASSIMO DI RIPETIZIONI IN UN TEMPO PRESTABILITO (AD ESEMPIO 1-2 MINUTI).]

Questa conclusione, sebbene ancora radicata, è stata ampiamente discussa e smentita da diverse analisi successive e numerosi studi non hanno riscontrato un effetto antagonista tra caffeina e creatina. Del resto anche la farmacocinetica della caffeina non sembra essere influenzata dalla creatina. Alcune ricerche suggeriscono che l'effetto antagonista potrebbe non manifestarsi con dosi normali di caffeina (es. 100 mg) o che le modalità di assunzione (simultanea vs sequenziale) potrebbero giocare un ruolo. In sintesi, sebbene la co-ingestione simultanea in alcune condizioni sperimentali possa aver mostrato un effetto controverso, la maggior parte

delle evidenze attuali suggerisce che la caffeina non comprometta significativamente l'assimilazione o gli effetti ergogenici della creatina.

Nel complesso le prove che suggeriscono che la caffeina possa attenuare gli effetti di miglioramento delle prestazioni della creatina sono deboli e osservate principalmente in studi che hanno implementato un protocollo di carico di creatina o utilizzato dosi elevate di caffeina (5 mg/kg di peso corporeo). Ciò implica che questo effetto, se presente, potrebbe non essere rilevante quando non si utilizza il carico di creatina o quando si assumono dosi inferiori di caffeina (Damia-

nou, et al.].

In ultimo, ma non per importanza, uno studio interessante per il rigore del disegno e della sua realizzazione è quello di Koojan et al. (2024). Nello studio in doppio cieco, randomizzato, placebo-controllato e con schema crossover ha valutato, in sedici lottatori semi-professionisti (19,4 ± 1,8 anni; BMI 23,1 ± 3,3 kg/m²), gli effetti di creatina (Cr, 0,1 g·kg⁻¹), caffeina anidra (CAF, 3 mg·kg⁻¹) e della loro combinazione (Cr + CAF) assunte 60' prima di una sessione di prova specifica.

Le capsule, indistinguibili per peso e aspetto, contenevano creatina monoidrato di grado farmaceutico o maltodestrina (placebo), mentre la caffeina era veicolata in cellulosa microcristallina nelle stesse proporzioni di massa per garantire il cieco a ricercatori e partecipanti. La dose di creatina, pari a 0,1 g·kg⁻¹ (~8 g per un atleta di 80kg), riflette un carico acuto in grado di elevare rapidamente le scorte di fosfocreatina muscolare senza ricorrere alle classiche fasi di "loading" multipla giornaliera; la caffeina, a 3 mg·kg⁻¹, si colloca nel range ergogenico raccomandato dall'ISSN. L'ingestione un'ora prima del test è stata scelta per sincronizzare il picco plasmatico di CAF con l'esercizio e massimizzare l'uptake di Cr durante l'ipermia pre-agonistica (aumento del flusso sanguigno).

È stata misurata la capacità prestativa con il Dummy Throw Test e il lattato ematico (BL) prelevato dal lobo auricolare a riposo e a fine prova, analizzato con fotometria portatile.

I risultati sintetici fanno emergere che, riguardo la performance, l'assunzione combinata Cr + CAF

ha prodotto il maggior numero di ripetizioni nel test (16,18 ± 1,86), superando in modo significativo sia PLA (12,75 ~ 2,01) sia CON – gruppo di controllo che non ha assunto nulla- (12,18 ~ 1,79; $p < 0,01$). Anche la sola creatina (14,18 ± 1,86) si è rivelata superiore al placebo ($p = 0,04$). La caffeina isolata (13,93 ± 2,01) ha mostrato un miglioramento non significativo.

Per quanto riguarda il lattato ematico, solo la condizione Cr ha ridotto significativamente BL post-test (9,46 ± 2,02 mmol·L⁻¹) rispetto a PLA e CON (~11,4 mmol·L⁻¹; $p = 0,04$), suggerendo un maggiore contributo della fosfocreatina alla resintesi di ATP e quindi minore dipendenza dalla glicolisi. Cr + CAF ha mostrato un trend ipolattacemico non significativo, mentre CAF da sola ha mantenuto valori simili a placebo.

Pur con i limiti oggettivi del campione, per altro omogeneo, e di una valutazione in acuto e non in cronico, l'incremento prestativo con Cr conferma l'efficacia della supplementazione nel supportare sforzi intermittenti ad alta intensità, tipici della lotta, attra-

verso la rapida rigenerazione di ATP e la tamponatura degli ioni idrogeno. L'aggiunta di caffeina ha ulteriormente potenziato la resa meccanica, probabilmente per il suo ruolo di antagonista dell'adenosina e di modulatore centrale dell'attivazione motoria, senza ulteriormente migliorare il profilo lattacido. Ciò suggerisce che i due ergogeni agiscono su vie complementari più che sinergiche del metabolismo anaerobico lattacido, ma risultano additivi sull'output motorio.

In sintesi le evidenze che indicano un'interazione negativa sono **limitate e non sistematiche**: diversi studi mostrano che **non esiste interferenza significativa** tra l'uso combinato di caffeina e creatina sulla performance. **La combinazione può essere sicura ed efficace**, ma è consigliabile testarla individualmente, poiché alcuni soggetti potrebbero sperimentare disagio gastrointestinale o insonnia quando le due sostanze sono assunte insieme.

MODALITÀ DI INTEGRAZIONE E TIMING





La letteratura scientifica descrive diverse modalità di assunzione della creatina, principalmente finalizzate ad aumentare le scorte muscolari di creatina e fosfocreatina, che a loro volta migliorano la capacità di svolgere esercizio ad alta intensità.

Sebbene ciascun protocollo abbia limiti e vantaggi specifici, è possibile individuare delle differenze degne di nota.

Protocollo con carico e mantenimento

Questa è una modalità comune, ben studiata ed estremamente diffusa. Prevede l'assunzione di circa 0,3g/kg/die di creatina per 5-7 giorni, che corrisponde mediamente a circa 5 grammi, presi quattro volte al giorno, per un totale di 20 grammi al giorno. Alcune ricerche hanno suggerito che la fase di carico possa essere efficace anche con una durata massima di soli 2-3 giorni, specialmente se l'ingestione avviene in concomitanza con proteine e/o carboidrati. L'obiettivo di questa fase è aumentare rapidamente le scorte di creatina muscolare del 10-40%. Dopo la fase di carico si prosegue con l'assunzione di 3-5 grammi al giorno, che rappresenta la fase di mantenimento.

La fase di carico appare significativamente efficace per soggetti vegetariani che registrano un maggiore incremento della creatina muscolare come conseguenza delle abitudini alimentari. Analogamente a quanto succede ai soggetti definiti "responders" che partono da livelli basali di creatina bassi.

Protocollo senza carico

Questa modalità non prevede una fase iniziale a dosaggi elevati, si assume una dose costante di 3 grammi al giorno per 28 giorni. Questo protocollo è sufficiente ed altrettanto efficace per aumentare la creatina muscolare, la massa muscolare e la forza, sebbene l'aumento sia più graduale e l'effetto ergogenico si manifesti in maniera altrettanto progressiva. Il vantaggio principale è un minore impiego complessivo di sostanza per ottenere gli stessi risultati nel lungo termine (ad esempio 90 g in un mese rispetto a 192 g con il protocollo di carico e mantenimento).

Pertanto se la rapidità del risultato non rappresenta un elemento determinante, non si ravvede la stringente necessità di un simile approccio.

Protocollo di carico ciclico

Questa modalità prevede il consumo di dosi di "carico" per 3-5 giorni ogni 3 o 4 settimane. Questo protocollo era stato promosso con l'idea di mantenere elevato il contenuto di creatina muscolare prima di un calo ai valori basali, che si credeva si verificasse in circa 4-6 settimane. Tuttavia alcune analisi hanno evidenziato che i trasportatori di creatina non subiscono una *downregulation* (sottoregolazione) almeno fino a 16 settimane di supplementazione cronica. Ciò smentirebbe la necessità di ciclizzare la creatina per evitare una presunta assuefazione indotta dalla riduzione dei trasportatori.

Tempi di assunzione (Timing)

Il momento della giornata in cui assumere la creatina può influenzare la sua efficacia, specialmente per la captazione muscolare. La ricerca suggerisce che l'assunzione di creatina subito dopo l'allenamento possa produrre risultati superiori rispetto all'assunzione subito prima, in termini di forza e composizione corporea. Questo è particolarmente rilevante per i protocolli a dose costante (3-5 g/die) e per la fase di man-





tenimento dei protocolli di carico. Assumere creatina post-allenamento permette di ricostituire le scorte che si riducono durante l'esercizio ed è una strategia che si sposa bene con il consumo di bevande post-workout a base di aminoacidi, proteine e carboidrati, poiché sfrutta il picco di insulina indotto per veicolare più efficacemente la creatina ai muscoli.

Nei giorni di riposo si suggerisce di assumere la creatina (3-5 g) assieme a un pasto insulinostimolante composto da carboidrati, proteine o una combinazione di entrambi.

L'assunzione pre-allenamento non sembra fornire un beneficio immediato durante lo sforzo, poiché la creatina necessita di un certo tempo per accedere alla cellula muscolare e fornire supporto ergogenico e dunque gli effetti si verificano diverso tempo dopo l'assunzione.

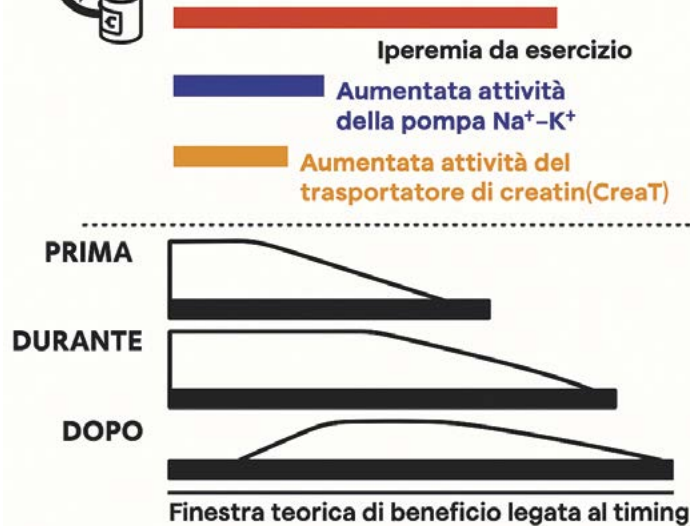
Se si interrompe l'integrazione con creatina, i livelli sierici inizieranno a diminuire e, dopo circa quattro settimane, vi sarà il ritor-

no ai livelli basali. Sebbene tale arco temporale possa variare da soggetto a soggetto, si stima che il limite superiore per il ritorno ai livelli basali dopo l'interruzione dell'integrazione dovrebbe essere di circa sei settimane.

Chiarito questo aspetto, è il caso di approfondire ulteriormente il tema, poiché il timing di assun-

zione generale degli integratori, e specifico della creatina, è sempre argomento di forte dibattito e interesse.

Sarà pertanto interessante precisare ulteriori aspetti cui la letteratura recente ha cercato di dare risposta, analizzando non solo l'ipotesi del prima o del dopo il workout, ma perfino l'assunzione



I MECCANISMI IPOTETICI ALLA BASE DI UN AUMENTO DEL CONTENUTO TOTALE DI CREATINA MEDIATO DALL'ESERCIZIO FISICO CON L'INTEGRAZIONE DI CREATINA: L'IPEREMIA DA ESERCIZIO FISICO AUMENTA LA PERFUSIONE TISSUTALE, MIGLIORANDO L'APPORTO DI CREATINA. INOLTRE L'AUMENTATA ATTIVITÀ DELLA POMPA Na^+/K^+ DURANTE L'ESERCIZIO FISICO SUPPORTA IL GRADIENTE $[Na^+]$ FAVORENDO L'ASSORBIMENTO DI CREATINA DA PARTE DI CREAT. QUESTI EFFETTI POSSONO POTENZIARE IN MODO SIGNIFICATIVO L'ASSORBIMENTO E AUMENTARE IL CONTENUTO TOTALE DI CREATINA MUSCOLARE. (MOD. DA RIBERIO, 2021)

Obiettivo	Regime consigliato	Note
INCREMENTO FORZA E POTENZA (SPRINT, POWERLIFTING, SPORT DI SQUADRA)	CARICO 4 × 5 G-DIE × 5 GG → MANTENIMENTO 5 G-DIE	INCREMENTI DI 1RM DAL 3% AL 45% E VOLUME DI LAVORO MAGGIORE IN SALA PESI
IPERTROFIA/GUADAGNI DI MASSA MAGRA	STESSO SCHEMA SOPRA, MANTENIMENTO ESTESO PER TUTTO IL BLOCCO DI 8-12 SETTIMANE	AUMENTO DI FFM (MASSA MAGRA) E PERFORMANCE PIÙ MARCATE RISPETTO AL SOLO TRAINING
ENDURANCE/HIIT	EVIDENZE MISTE PER SALI SPECIALI: CREATINA + PIRUVATO 7-7,5 G-DIE PER 5-7 GG O 4 SETTIMANE HA MIGLIORATO VELOCITÀ DI REMATA E HAND-GRIP, MA NON VANTAGGI NEL CICLISMO. IN ASSENZA DI QUESTE FORME USARE IL PROTOCOLLO STANDARD CM.	
ENDURANCE.	FASE DI CARICO: 20-30G AL GIORNO, SUDDIVISI IN 4-5 DOSI, PER 5-7 GIORNI. FASE DI MANTENIMENTO: 5G AL GIORNO	
MANTENIMENTO A LUNGO TERMINE/PERIODI OFF-SEASON	3-5 G-DIE CONTINUATIVI (SENZA CARICO).	ATLETI NCAA (NATIONAL COLLEGIATE ATHLETIC ASSOCIATION) RIFERISCONO UTILIZZO CRONICO DI 3-5 MESI PER SOSTENERE I CARICHI DI ALLENAMENTO
DOSE MINIMA EFFICACE	3 G-DIE PER 28-30 GG (ES. STUDIO CN-CRN)	CONSIDERATA LA SOGLIA PER INIZIARE A RIEMPIRE LE SCORTE MUSCOLARI
GARA O TEST RAVVICINATI.	CARICO RAPIDO (20 G-DIE × 5 GG) PIÙ 5 G-DIE	
MACROCICLO DI FORZA/IPERTROFIA > 6 SETTIMANE	PROTOCOLLO SENZA CARICO 3-5 G-DIE	

TABELLA 2 - ADATTAMENTI DI DOSE IN BASE ALL'OBIETTIVO SPECIFICO (DA AA.VV)

durante l'allenamento e in che modalità e significatività questo possa modulare gli adattamenti in termini di massa muscolare e performance. Due revisioni sistematiche e narrative di ampio respiro – Candow et al. (2022) e Ribeiro et al. (2021) – convergono su un punto chiave: esistono solide basi fisiologiche per ipotizzare un effetto del timing, ma i dati sperimentali disponibili sono ancora inconcludenti.

L'ipotesi più citata riguarda l'aumento del flusso ematico ("iperemia") indotto dalle contrazioni muscolari: se la concentrazione plasmatica di creatina raggiunge il picco (1–2 h dopo l'ingestione di ~5g) mentre il sangue affluisce più rapidamente al muscolo, il trasporto attraverso il carrier sodio-dipendente potrebbe essere facilitato, incrementando la quota intramuscolare nel medio termine. Parallelamente, l'attivazione acuta della pompa Na⁺/K⁺ durante l'esercizio e l'eventuale secrezione insulinica (in caso di co-ingestione di carboidrati e/o proteine) agirebbero sinergicamente sul trasporto di creatina all'interno della fibra.

Altri fattori modulanti includono il flusso splancnico (circolazione sanguigna negli organi) ridotto durante lo sforzo con potenziale limite all'assorbimento enterico se la supplementazione avviene troppo a ridosso dell'allenamento.

Gli studi controllati che hanno confrontato assunzione pre- vs post-workout sono pochi e metodologicamente eterogenei:

Cribb & Hayes (2006): in bodybuilder ricreativi, un mix proteine-carboidrati-creatina assunto immediatamente prima e dopo l'allenamento ha prodotto incrementi maggiori di creatina totale

muscolare e ipertrofia rispetto alla stessa miscela assunta >5 h lontano dallo sforzo. L'assenza di un braccio creatina "pura" e di un placebo limita però l'interpretazione.

Antonio & Ciccone (2013): in quattro settimane di resistance training, 5 g di creatina pre- o post-sessione hanno determinato guadagni sovrapponibili di massa magra e forza, si ipotizza un possibile vantaggio del post-workout, ma senza differenze statisticamente significative.

Candow et al. (2014; 2015): in adulti più anziani, 8–9 g di creatina assunti prima oppure dopo l'allenamento (3 sessioni/settimana) per 12–32 settimane hanno prodotto adattamenti equivalenti in composizione corporea e forza, solo in uno studio è emerso un lieve vantaggio del post-workout sulla massa magra, non replicato in altri esiti.

Mills et al. (2021): somministrando microdosi intra-set, si sono osservati miglioramenti di forza rispetto al placebo, ma lo studio non confrontava altri momenti di assunzione, rendendo impossibile isolare l'effetto del timing.

Jurado-Castro et al. (2021), creatina mattina vs sera: nessuna differenza su potenza e forza dopo 12 settimane di allenamento in atleti di handball.

Le revisioni di Candow e di Ribeiro sottolineano come la maggior parte di questi lavori difetti di misure dirette delle scorte intramuscolari di creatina, gruppi placebo adeguati, campioni statisticamente significativi e controllo di variabili confondenti (stato nutrizionale, apporto proteico, sesso, età).

Volendo sintetizzare le evidenze

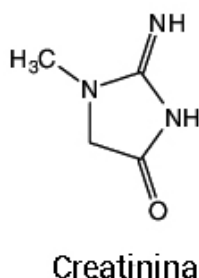
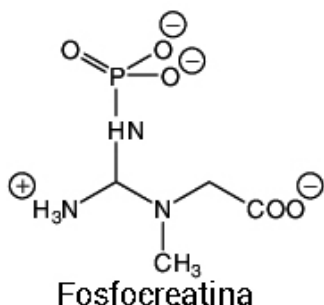
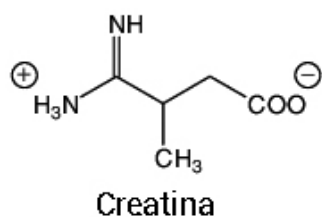
che emergono da tali studi quindi, assumere creatina immediatamente prima o dopo l'allenamento sembra produrre effetti similari su ipertrofia e forza, specialmente quando la supplementazione è cronica e la dose giornaliera ≥ 5 g. Del resto con protocolli di "loading" elevati (20 g/die per 5–7 giorni) il muscolo si satura rapidamente, rendendo verosimilmente irrilevante il timing, con dosi più basse (3–5 g/die) il carico è graduale e l'ipotetico beneficio di un'assunzione ravvicinata all'esercizio potrebbe essere maggiore, almeno nelle prime settimane.

Emerge pertanto che contenuto basale di creatina, quota di fibre di tipo II, età, dieta, sesso e stato di allenamento influenzano più del timing la risposta alla supplementazione. La letteratura suggerisce che la costanza nell'assunzione e l'aderenza al protocollo siano prioritari rispetto all'orario preciso. Tuttavia, una strategia di assunzione "a ridosso" dell'allenamento può facilitare la routine quotidiana e favorire la co-ingestione con carboidrati/proteine, potenziando – al netto delle calorie totali – il trasporto nel muscolo e la risintesi di glicogeno.

DIFFERENTI FORME

In generale molte delle nuove forme di creatina sono state introdotte sul mercato con affermazioni di proprietà fisiche e chimiche migliorate, maggiore biodisponibilità, efficacia e/o sicurezza rispetto alla creatina monoidrato. Tuttavia vi sono poche o nessuna prova scientifica che supporti queste affermazioni e, in molti casi, la ricerca ha dimostrato che non sono più efficaci o più sicure della creatina monoidrato.





STRUTTURA DELLA CREATINA, DELLA FOSFOCREATINA E DELLA CREATININA (DA ADAM M PERSKY, 2003)

La principale ragione dietro la nascita di nuove formulazioni è legata al fatto che la creatina è poco solubile in acqua neutra, a partire dalla fine degli anni '90 l'industria ha cercato di proporre forme differenti come sali (citrato, malato, ec.), i sali migliorano la solubilità in acqua di un prodotto e possono stabilizzare e favorire l'assorbimento di una molecola, o esteri (creatina etil-estere) e complessi per **differenziare il prodotto e promettere** maggiore solubilità, stabilità o biodisponibilità. Tuttavia **le prove di superiorità ergogena o di sicurezza sono scarse o assenti**, e molte promesse commerciali non sono corroborate da dati pubblicati.

la CM resta quindi un integratore ampiamente utilizzato e privo di eventi avversi clinicamente rilevanti, la creatina ingerita non si degrada significativamente nel tratto digestivo ed è assorbita o eliminata con le urine. In soluzione tutte le forme di creatina sono deboli di fronte all'acidità e alla temperatura: preparare la bevanda poco prima dell'assun-

zione è la strategia più saggia.

Le differenze tra le varie forme di creatina in termini di cinetica plasmatica esistono, ma sono modeste. CrPyr (creatina piruvato) si distingue ad esempio per concentrazioni plasmatiche leggermente più elevate, ma **non è detto che ciò comporti benefici superiori a livello muscolare o prestazionale**. Pertanto la creatina monoidrato, già ben assorbita, rimane la scelta più razionale e supportata da evidenze per l'integrazione. In ogni caso una piccola carrellata, perlomeno esplicativa delle principali formulazioni permette di segnalare:

Creatina monoidrato (CM/CRM/CRM)

È la forma di creatina più comune, più studiata e scientificamente validata, nonché la più utilizzata negli integratori alimentari e nei prodotti alimentari dietetici. È composta per l'87,9% da creatina che incorpora una molecola d'acqua.

Ha una solubilità in acqua relativamente bassa, che aumenta con la temperatura (es. 6 g/L a 4°C, 14 g/L a 20°C, 45 g/L a 60°C) e diminuendo il pH 14 g · L⁻¹ a 20 °C (pH neutro).

È molto stabile, in polvere nessuna degradazione a creatinina rilevabile dopo 3 anni a 40 °C; solo a 60°, e dopo mesi, sono stati rilevati livelli significativi di creatinina. Ha invece una bassa stabilità in soluzione acquosa. L'assorbimento intestinale ≈ 100% e la risposta ergogena ben documentata, unico effetto collaterale coerente è un modesto aumento di peso per ritenzione idrica. Rappresenta lo standard di riferimento per efficacia, sicurezza e costo.

La co-ingestione con glucosio o con una combinazione di carboidrati e proteine può aumentare l'accumulo di creatina e carboidrati nel muscolo e la ritenzione di creatina a livello corporeo. Aumenta costantemente i livelli di fosfageni muscolari (creatina e fosfocreatina) del 10-40%. Migliora la capacità di esercizio anaerobico, aumenta il volume di allenamento, porta a maggiori guadagni in forza, potenza e massa muscolare. È considerata uno degli integratori più efficaci per aumentare la forza muscolare e la prestazione anaerobica generale. Può portare a un aumento di 2-3 kg di muscolo in 12 settimane, con significativa ipertrofia di tutti i tipi di fibre muscolari.

Presenta un profilo di sicurezza eccellente, è generalmente ben tollerata e non associata a effetti collaterali clinicamente significativi. La *Food and Drug Administration* (FDA) la considera "Generalmente Riconosciuta Come Sicura" (GRAS). Centinaia di studi

clinici non hanno riportato eventi avversi e pochi, se non nessuno, effetti collaterali. Le affermazioni su crampi, disidratazione, problemi renali o epatici sono state dimostrate infondate.

Esiste una variabilità nella risposta ("responders" vs "non-responders"). I soggetti con scorte muscolari di creatina inizialmente inferiori (es. vegetariani) tendono ad avere un aumento maggiore (20-40%), mentre quelli con scorte elevate possono aumentare solo del 10-20%. I "responders" mostrano generalmente una minore quantità iniziale di creatina intramuscolare, una maggiore percentuale di fibre muscolari di tipo II, una maggiore sezione trasversale del muscolo e più massa magra. Circa il 25-30% dei soggetti può essere non-rispondente alla CM.

La CM ha ulteriori benefici, tra questi un potenziale ruolo terapeutico nella gestione del diabete di tipo 2, sarcopenia, osteoporosi e malattie neuromuscolari. Benefica durante la gravidanza, l'infanzia, l'adolescenza e nelle popolazioni anziane per forza, massa magra e funzione cognitiva. Migliora l'immunità, la salute mitocondriale, cardiaca, vascolare e cerebrale. Associata a minori rischi per la salute se l'assunzione dietetica è sufficiente. Può rallentare la progressione del cancro e aiutare i pazienti oncologici a mantenere la massa magra. Possiede proprietà anti-infiammatorie e antiossidanti. Può avere effetti antidepressivi e migliorare la funzione fisica nelle donne in post-menopausa con osteoartrite al ginocchio. Riduce i marcatori di danno muscolare.



Creatina anidra

100 % creatina (molecola disidratata per riscaldamento > 100 °C), il che significa un 13,8% in più rispetto alla creatina monoidrato. Possiede caratteristiche identiche a CM tranne la maggiore densità di principio attivo, l'evidenza specifica su vantaggi prestazionali è assente.

Creatina citrato

È la forma più analizzata dopo la CM. Sebbene alcuni studi abbiano rilevato miglioramenti nella capacità anaerobica (es. potenza media, soglia ventilatoria, forza di presa), altri non hanno mostrato differenze significative rispetto al

placebo. I risultati sulla composizione corporea sono stati ugualmente contrastanti.

Creatina cloridrato (Creatina HCl)

Questa forma è caratterizzata dal legame delle molecole di creatina con acido cloridrico, si sostiene che la creatina HCl richieda un dosaggio inferiore, tuttavia questa affermazione non è stata scientificamente provata e sembra improbabile, poiché lo stomaco contiene comunque un'abbondanza di HCl e la creatina si separa dall'HCl nello stomaco. Pertanto sia la creatina HCl che la creatina monoidrato formano creatina libera nello stomaco.



Creatina etil-estere (CEE)

È un derivato chimicamente modificato della creatina che si presumeva potesse entrare liberamente nelle cellule senza bisogno di un trasportatore. È meno stabile della CM in condizioni acide (come quelle dello stomaco), degradando rapidamente a creatinina quindi l'aggiunta del gruppo etilico riduce la sua stabilità acida e accelera la degradazione. Negli studi la CEE è stata per lo più convertita in creatinina, non in creatina suggerendo una totale mancanza di effetto ergogenico.

Ha una biodisponibilità minore e un aumento significativo dei livelli di creatinina nel siero. Non ha mostrato alcun valore ergogenico superiore alla CM, non promuove maggiori guadagni in termini di massa corporea, massa magra, forza o prestazioni nello sprint. Non ha neanche aumentato i livelli totali di creatina muscolare rispetto al placebo.

livelli significativamente più alti di creatinina osservati sollevano potenziali preoccupazioni per la sicurezza.

Gli studi confermano che la CEE è in realtà meno stabile della CM e si degrada rapidamente in creatinina in ambienti a basso pH come quelli dello stomaco. La degradazione accelerata della CEE riduce la sua biodisponibilità, di conseguenza la supplementazione ha mostrato un aumento significativo dei livelli di creatinina nel siero e un aumento modesto, ma comunque inferiore alla CM, dei livelli di creatina muscolare totale.

Creatina piruvato (CrPyr/CPY)

Una molecola composta da creatina e piruvato, contenente il 60% di creatina in peso, risulta 2,63 volte più solubile della CM.

I Le concentrazioni massime di creatina nel plasma sono state significativamente più elevate (rispettivamente del 17% e 14%) rispetto a CM e CrC (Creatina Citrato). Ciò suggerisce cinetiche leggermente alterate di assorbimento della creatina nel plasma, tuttavia è improbabile che ciò abbia effetti clinicamente rilevanti sull'aumento della creatina muscolare durante il carico di creatina, poiché l'assorbimento della CM è già quasi del 100%

I risultati sulla prestazione di resistenza sono contrastanti: 7 g/die per 7 giorni non hanno apportato benefici ai ciclisti, ma 7,5 g/die per 5 giorni hanno aumentato la velocità di vogata e ridotto il lattato nei canoisti olimpici. Uno studio ha suggerito che potrebbe migliorare la resistenza grazie a un potenziamento del metabolismo aerobico e migliorare le prestazioni nell'HIIT rispetto a placebo e creatina citrato. Questa è una prima indicazione di un potenziale vantaggio rispetto alla CM, ma sono necessarie ulteriori ricerche.

Non ha mostrato alcun effetto sulle concentrazioni di piruvato nel plasma (probabilmente a causa di una rapida clearance epatica).

Creatina tamponata

Viene elaborata a un pH più alto con l'intento di avere un impatto meno acido sul corpo e ridurre la conversione in creatinina. Il pH più elevato rispetto alla creatina monoidrato si ottiene aggiungendo polvere alcalina alla creatina. Si sostiene che la creatina tamponata migliori gli effetti della creatina monoidrato.

È stata commercializzata come superiore, ma la ricerca (Jagim et al., 2018) ha dimostrato che non possiede proprietà o efficacia superiori rispetto alla creatina monoidrato standard. Si è sostenuto che avesse meno effetti collaterali grazie a una minore conversione in creatinina, ma la conversione da

creatina a creatinina nel corpo è insignificante e non produce effetti tossici.

Creatina liquida

Forma liquida della creatina (da considerare che la creatina è generalmente instabile nei liquidi).

La ricerca ha smentito la sua efficacia, test di laboratorio indipendenti hanno rilevato che i prodotti commerciali di creatina liquida contenevano prevalentemente creatinina piuttosto che creatina. L'integrazione di creatina liquida non ha avuto alcun effetto sui livelli di fosfageni muscolari, suggerendo nessun valore ergogenico.

Creatina effervescente

Spesso contiene creatina citrato in una miscela effervescente, progettata per ottimizzare la sospensione e la solubilità, prevenire la degradazione e ridurre i problemi gastrointestinali. Ha mostrato proprietà di migliore solubilità in acqua. Gli studi hanno dimostrato nessuna differenza significativa nella ritenzione di creatina a livello corporeo rispetto alla sola CM, anche con destrosio, e potrebbe persino essere un mezzo meno efficiente per aumentare le scorte di creatina.

Sebbene la creatina citrato (CC) in forma effervescente mostri una migliore solubilità in acqua, studi sulla ritenzione di creatina nel corpo hanno indicato che la supplementazione di creatina effervescente non porta a una ritenzione maggiore rispetto alla creatina monoidrato da sola. Anzi, è stata osservata una ritenzione significativamente inferiore rispetto alla combinazione di CM con destrosio. Ciò ha portato a

suggerire che la creatina citrato potrebbe essere una forma meno efficiente della creatina monoidrato, forse a causa di differenze nelle caratteristiche di assorbimento intestinale e/o muscolare.

Creatina chelata con magnesio (MgC-Cre)

Combina creatina e magnesio. Si presumeva, anche in questo caso, che migliorasse l'assimilazione e la performance rispetto alla CM. Uno studio iniziale aveva suggerito benefici superiori alla CM, ma analisi successive non hanno confermato questi risultati

Creatina malato

Composta da creatina e acido malico, spesso come tricreatina malato (tre molecole di CM legate a una molecola di acido malico). Contiene il 74,7% o 66% di creatina e l'acido malico è coinvolto nel ciclo di Krebs. I presunti benefici includono maggiore solubilità, digeribilità, biodisponibilità, assenza di disturbi gastrici e un maggiore effetto sul ciclo dell'ATP, questi benefici non sembrano essere stati analizzati e confermati in letteratura.





Creatina taurinato

Sale stabile di creatina legato all'amminoacido taurina. Contiene il 51,4% di creatina, la taurina è stata associata a una capacità di mimare l'azione dell'insulina. Si ipotizzava che la taurina potesse migliorare la ritenzione di creatina, limitando la formazione di creatinina, queste ipotesi non sono state confermate.

Creatina gluconato

Molecola di creatina legata a una molecola di acido gluconico. Contiene il 40,2% di creatina, proposta per migliorare l'assorbimento basandosi sul fatto che la creatina co-ingherita con carboidrati o altre fonti che elevano l'insulina migliora la ritenzione intramuscolare. Nessuno studio specifico ne evidenzia i benefici o la superiorità.

Creatina nitrato più Creatinina (CN-CRN)

Una nuova miscela di creatina nitrato e creatinina. Aneddoticamente suggerita come superiore

alle formulazioni tradizionali di creatina per biodisponibilità e performance.

Uno studio pilota del 2019 ha rilevato che la CN-CRN ha portato a un aumento più significativo dei livelli di creatina nel siero rispetto alla creatina nitrato pura (CN) o alla creatina monoidrato (CRM) dopo una singola dose, con AUC significativamente più alta. Ciò suggerisce una maggiore esposizione corporea alla creatina. Ha anche determinato un aumento significativamente superiore dei livelli di creatina muscolare dopo 5 giorni (aumento del 9,6%) rispetto alla CN (8,0%) e alla CRM (2,1%). Inoltre ha migliorato significativamente le concentrazioni totali di creatina muscolare in tutti i partecipanti, anche quelli solitamente non-rispondenti ad altre forme (nessun non-responder osservato nel gruppo CN-CRN, contro il 20-30% per CN/CRM).

Il meccanismo ipotizzato afferma che l'aggiunta di creatinina potrebbe spostare l'equilibrio chimico nella conversione creatina-creatinina nel sangue, portando a un aumento della cre-

atina nel siero e potenzialmente a una maggiore saturazione del trasportatore di creatina (CRT1). Potrebbe anche migliorare il flusso sanguigno muscolare tramite il nitrato.

Nello studio pilota del 2019 non sono stati riportati maggiori eventi avversi, a parte un singolo caso di movimenti intestinali non-diarroici. Non ha influenzato gli enzimi epatici. Ha significativamente diminuito il tasso di filtrazione glomerulare stimato (eGFR) a 5 giorni (riduzione media del 14,8%) rispetto ad altri interventi. Tuttavia, nessun partecipante ha sperimentato una riduzione clinicamente rilevante dell'eGFR (<60 ml/min/1,73 m²), nel complesso il profilo di sicurezza sembra accettabile e simile alla CRM. L'odore sgradevole è stato notato dall'80% dei partecipanti

Vi sono delle limitazioni date dal fatto che lo studio era a breve termine (5 giorni), con un campione di piccole dimensioni (10 uomini), e includeva solo uomini giovani e sani. Sono necessari studi a lungo termine, studi su donne/altre fasce d'età/popola-

zioni cliniche e una valutazione degli esiti fisiologici/clinici come le prestazioni atletiche.

La revisione sistematica

Il lavoro condotto da Fazio et al. (2022) si è proposto di fare ulteriore chiarezza attraverso una revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile. La revisione ha seguito le linee guida PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses), focalizzandosi su studi clinici randomizzati, controllati con placebo, in doppio cieco, che avessero come obiettivo l'esame degli effetti della supplementazione con forme alternative di creatina su performance fisica e composizione corporea. Sono stati selezionati 17 studi che hanno coinvolto 548 soggetti, uomini e donne di età

compresa tra 20 e 75 anni, con livelli variabili di allenamento. Le forme di creatina analizzate sono state: Creatina citrato, Creatina malato, Creatina etil estere, Creatina nitrato, Creatina piruvato.

Dalla revisione emerge che le forme alternative di creatina, pur presentando qualche potenziale beneficio isolato, non hanno dimostrato in modo convincente una maggiore efficacia rispetto alla creatina monoidrato. Le differenze osservate sono spesso marginali, inconsistenti tra gli studi e non supportano il prezzo significativamente più alto di questi prodotti.

La CrM, oltre a essere la più studiata, si conferma la forma più efficace, sicura ed economicamente vantaggiosa per la maggior parte degli utenti.

CONCLUSIONI E TAKE HOME MESSAGE

La creatina, e in particolare la sua forma monoidrato, rappresenta oggi il supplemento ergogenico e salutistico con il più solido sostegno scientifico. Il ruolo cardine di questa molecola nel rifornimento di fosfocreatina e nella rapida risintesi di ATP spiega i guadagni riproducibili in forza, potenza e massa magra documentati in meta-analisi su soggetti di ogni età e livello di allenamento. Tali effetti si mantengono anche con protocolli di durata limitata, ma risultano amplificati quando l'assunzione segue il lavoro muscolare e viene veicolata da carboidrati e/o proteine sfruttando la mediazione insulinica.

