



KEYWORDS

Creatine supplementation; athletic performance; muscle health; cognitive function; oxidative stress reduction.

Creatina: tra performance e salute

La creatina è una molecola composta da tre aminoacidi: metionina, glicina e arginina. La sua sintesi avviene principalmente nel fegato, nel pancreas e nei reni, partendo dagli aminoacidi citati in precedenza. Anche il cervello, tuttavia, è in grado di produrla in maniera endogena. Il muscolo è il tessuto più ricco di creatina: circa il 95% della creatina totale è immagazzinata all'interno delle miofibre muscolari, mentre quantità minori si trovano in testicoli, cervello e cuore. All'interno

del muscolo, la creatina è presente per circa il 60% nella forma coniugata con un gruppo fosfato, ovvero come fosfocreatina (o creatina fosfato), mentre il restante 40% è creatina libera. La fosfocreatina svolge un ruolo centrale nel sistema anaerobico lattacido, in quanto dona il proprio gruppo fosfato all'ADP per risintetizzare ATP in tempi estremamente rapidi (nell'ordine di pochi secondi). L'ATP è, a sua volta, una molecola fondamentale per tutte le reazioni che richiedono energia, come la contrazione muscolare, il trasporto attivo di ioni attraverso la membrana cellulare e l'attività neuronale.

Il ruolo metabolico primario della creatina è quindi quello di legarsi a un gruppo fosfato (Pi) per formare

fosfocreatina (PCr) tramite una reazione catalizzata dall'enzima creatinchinasi. Poiché l'ATP viene degradato ad ADP e Pi per fornire energia alle attività metaboliche, l'idrolisi della fosfocreatina a creatina libera e Pi rilascia energia che può essere utilizzata per risintetizzare l'ATP.

In ambito sportivo (e non solo), i tre sistemi energetici dell'organismo andrebbero considerati come un continuum. Tuttavia, per attività che richiedono un contributo massiccio del sistema anaerobico lattacido, come un sollevamento massimale in palestra o uno sprint di 60-80 metri alla massima intensità, i processi non sono sequenzialmente attivati. Si tratta infatti di attività fisiche che richiedono un



Dott. Davide Serpe

Laurea specialistica in Scienze motorie, laurea Magistrale in Scienze della nutrizione umana, biologo nutrizionista, allenatore calcio Uefa B. Docente NonSoloFitness e Professore a contratto Università Cattolica del Sacro Cuore.



impegno neuromuscolare molto elevato per un tempo estremamente breve.

Circa l'1-2% della creatina intramuscolare viene degradata quotidianamente in creatinina, un sottoprodotto metabolico, ed escreta attraverso le urine (Balsom et al., 1994; Harris et al., 1992). Per questo motivo, il corpo deve reintegrare 1-3 g di creatina al giorno per mantenere le riserve a livelli fisiologici. Gli alimenti più ricchi di creatina sono di origine animale, in particolare carne e pesce.

In una dieta normale, che apporta 1-2 g/giorno di creatina, le riserve muscolari sono sature per circa il 60-80%. L'integrazione alimentare, quindi, permette di aumentare i livelli di creatina muscolare e di fosfocreatina di un ulteriore 20-40% (Figura 1). Tuttavia, per aumentare le riserve cerebrali di creatina, compensare carenze di sintesi endogena o migliorare

stati patologici, possono essere necessarie integrazioni più consistenti e prolungate (Brassaint et al., 2011; Hanna-El-Daher et al., 2016; Bender et al., 2016).

L'aggiunta di carboidrati o di un mix di carboidrati e proteine sembra migliorare l'assorbimento muscolare di creatina, anche se l'effetto ergogenico non risulta significativamente superiore rispetto alla sola integrazione di creatina (Figura 1, Kreider et al., 2017).

Il metodo più efficace per aumentare rapidamente le riserve muscolari di creatina consiste nell'assumere 5 g di creatina monoidrato (o circa 0,3 g/kg di peso corporeo) quattro volte al giorno per 5-7 giorni, con effetti ergogenici pressoché immediati.

Un livello di saturazione simile può essere raggiunto con un'integrazione più graduale, pari a 3-5 g/giorno per un periodo più lungo

(circa 30 giorni), con un effetto ergogenico identico. Di norma, si preferisce quest'ultimo protocollo, più cauto, per consentire all'atleta di adattarsi gradualmente anche a livello gastrointestinale.

Una volta saturate le riserve di creatina, un dosaggio di mantenimento compreso tra 3 e 5 g al giorno è sufficiente per conservare i livelli massimi di saturazione. Tuttavia, per atleti con masse corporee superiori alla norma, alcuni studi suggeriscono dosaggi più elevati, fino a 10 grammi al giorno (Hultman et al., 1985; Green et al., 1996; Harris et al., 1992).

La creatina è uno degli integratori più studiati in ambito sportivo ed è tra i pochissimi a vantare un numero significativo di ricerche scientifiche a suo favore. L'integrazione di creatina aumenta le riserve intramuscolari, può migliorare le prestazioni fisiche, favorire le risposte adattative all'allena-

Muscle Total Creatine Stores

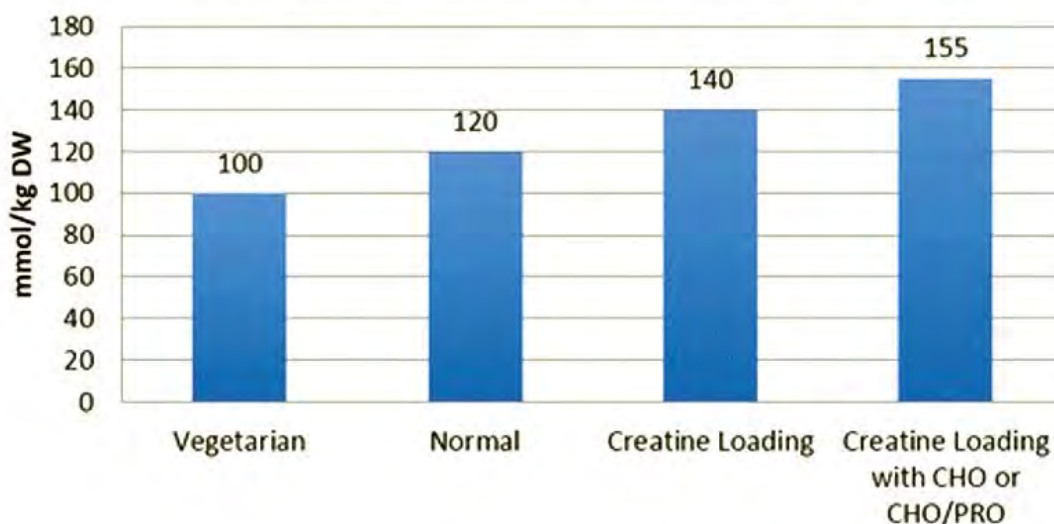


FIGURA 1.

TRATTA DA: KREIDER RB, KALMAN DS, ANTONIO J, ZIEGENFUSS TN, WILDMAN R, COLLINS R, CANDOW DG, KLEINER SM, ALMADA AL, LOPEZ HL. INTERNATIONAL SOCIETY OF SPORTS NUTRITION POSITION STAND: SAFETY AND EFFICACY OF CREATINE SUPPLEMENTATION IN EXERCISE, SPORT, AND MEDICINE. J INT SOC SPORTS NUTR. 2017 JUN 13;14:18. DOI: 10.1186/S12970-017-0173-Z. PMID: 28615996; PMCID: PMC5469049.

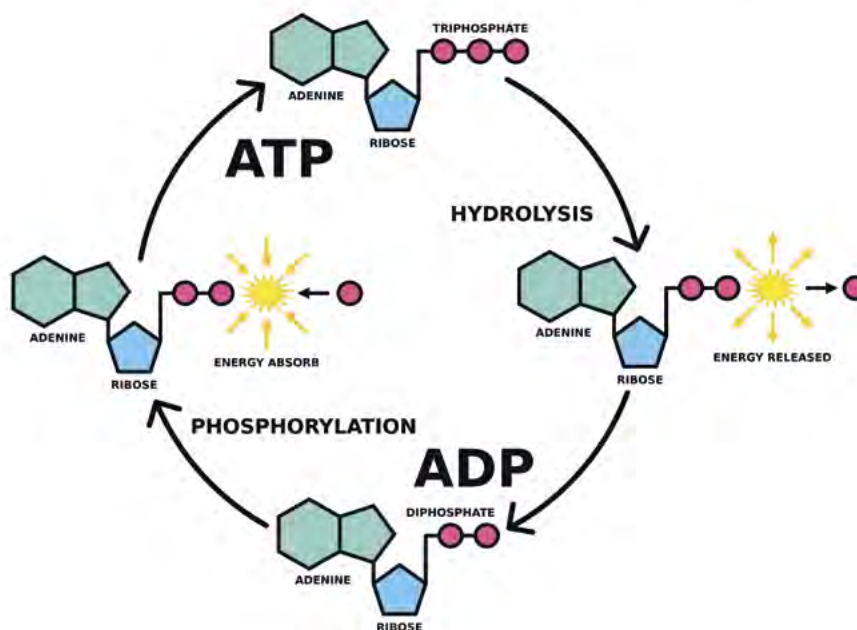
mento e agevolare il recupero post-allenamento. Una review molto interessante del 2021, pubblicata da José Antonio et al., ha affrontato una per una le principali perplessità e timori legati all'integrazione di creatina, mettendo in evidenza i seguenti punti:

- L'integrazione di creatina non sempre porta a ritenzione idrica.
- La creatina non è uno steroide anabolizzante.
- L'integrazione di creatina, se assunta nei dosaggi raccomandati, non provoca danni renali né disfunzioni renali in individui sani.
- Le prove attualmente disponibili non supportano un legame tra l'integrazione di creatina e la caduta dei capelli o la calvizie.
- L'integrazione di creatina non provoca disidratazione o crampi muscolari.
- La creatina sembra essere sicura e potenzialmente benefica per bambini e adolescenti.
- L'integrazione di creatina non aumenta la massa grassa.
- Dosaggi giornalieri ridotti (3-5 g o 0,1 g/kg di massa corporea) risultano efficaci, rendendo non necessaria una fase di carico.
- L'integrazione di creatina, combinata con l'allenamento con sovraccarichi, offre importanti benefici muscoloscheletrici e di prestazione negli anziani. Anche l'integrazione di creatina da sola può fornire alcuni vantaggi per questa fascia d'età.
- La creatina può essere utile in una vasta gamma di attività atletiche e sportive.
- Offre numerosi benefici specifici per le donne nel corso della loro vita.
- Le altre forme di creatina non risultano superiori alla creatina monoidrato.

Esiste ormai un ampio corpus di evidenze scientifiche che indicano la creatina come uno degli integratori più efficaci per migliorare la performance, non solo negli sport di forza/potenza o negli allenamenti finalizzati all'ipertrofia muscolare.

L'International Society of Sport Nutrition ne raccomanda l'utilizzo anche in sport aerobici/anaerobici alternati, come calcio, basket, hockey, tennis, pallavolo, pallamano, rugby, sport da combattimento, powerlifting e sollevamento pesi (questi ultimi due maggiormente orientati al sistema anaerobico lattacido).

ATP-ADP CYCLE



BENEFICI DELL'INTEGRAZIONE DI CREATINA

I potenziali effetti positivi derivanti dall'uso di creatina possono essere riassunti come segue (Kreider et al., 2017):

- incremento delle prestazioni durante singoli sprint e sessioni di sprint ripetuti.
- Aumento della capacità di lavoro durante serie di contrazioni muscolari al massimo sforzo.
- Incremento della massa muscolare e della forza.
- Miglioramento della sintesi del glicogeno muscolare.
- Aumento della soglia anaerobica.
- Possibile miglioramento della capacità aerobica, grazie a una maggiore produzione di ATP mitocondriale.
- Maggiore tolleranza all'allenamento.
- Miglioramento del recupero post-allenamento.

Le posizioni più recenti dell'American Dietetic Association, dei Dietitians of Canada e dell'American College of Sports Medicine riguardo alla nutrizione per le prestazioni atletiche giungono a conclusioni simili (Rodriguez et al., 2009; Thomas et al., 2016).

In sintesi, esiste un ampio consenso nella comunità scientifica sul fatto che l'integrazione di creatina rappresenti un efficace aiuto nutrizionale ergogenico, utile sia per gli atleti coinvolti in numerosi sport sia per le persone comuni impegnate in attività fisica.

La creatina può essere sintetizzata anche nel cervello; l'apparato enzimatico necessario per la sua sintesi endogena è presente nel sistema nervoso, mentre i trasportatori della creatina si trovano nella barriera emato-encefalica, nei neuroni e nelle cellule degli oligodendrociti. Questo suggerisce che la creatina cerebrale potrebbe non dipendere esclusivamente dalla sintesi endogena proveniente da altri organi o da fonti alimentari.

Inoltre, la creatina cerebrale non sembra essere influenzata dall'assunzione abituale di alimenti, poiché livelli simili di fosfocreatina (PCR) cerebrale sono stati riscontrati sia nei vegetariani che negli onnivori. Tuttavia, in caso di sintesi intracerebrale limitata, ad esempio a causa di disturbi ereditari degli enzimi coinvolti nella sintesi della creatina, l'apporto dietetico del composto può favorire un aumento delle concentrazioni di creatina cerebrale.

Creatine Benefits.



Increased Energy



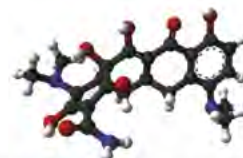
Increased Memory



Increased Muscle Growth



Performance Enhancing



Increased Neuroprotection



La figura 2 illustra il processo di sintesi endogena della creatina nel cervello e il suo trasporto attraverso la barriera emato-encefalica. La creatina alimentare viene trasportata grazie a un trasportatore specifico. Inoltre, le cellule degli astrociti possono produrre creatina in modo endogeno, che successivamente viene assorbita dai neuroni tramite il trasportatore della creatina.

Nonostante queste conoscenze, in letteratura esiste una notevole eterogeneità riguardo alle tecniche utilizzate per valutare i livelli di creatina cerebrale, i dosaggi impiegati (da 2 a 20 grammi) e la

durata dell'integrazione (1-8 settimane), così come le popolazioni analizzate negli studi.

Sebbene le evidenze scientifiche attuali siano ancora controverse, diversi studi sperimentali suggeriscono che l'integrazione di creatina possa influenzare positivamente alcuni aspetti della cognizione [Hammett et al., 2010; Ling et al., 2009; McMorris et al., 2006; Rae et al., 2003; Watanabe et al., 2002]. È importante sottolineare che questi effetti sembrano essere più pronunciati in condizioni di stress, come ipossia [Beal, 2011] o privazione del sonno combinata con esercizio fisico

[McMorris et al., 2006; Turner et al., 2015].

Esistono quindi dati promettenti sull'utilizzo della creatina per migliorare le funzioni cognitive (ad esempio, attenzione, memoria, ragionamento, percezione, linguaggio), specialmente in condizioni associate a deficit cerebrali di creatina. Questi deficit possono essere causati da stress acuti (esercizio fisico, privazione del sonno) o da condizioni patologiche croniche, come carenze enzimatiche nella sintesi della creatina, lievi lesioni traumatiche cerebrali, invecchiamento, malattia di Alzheimer e depressione.

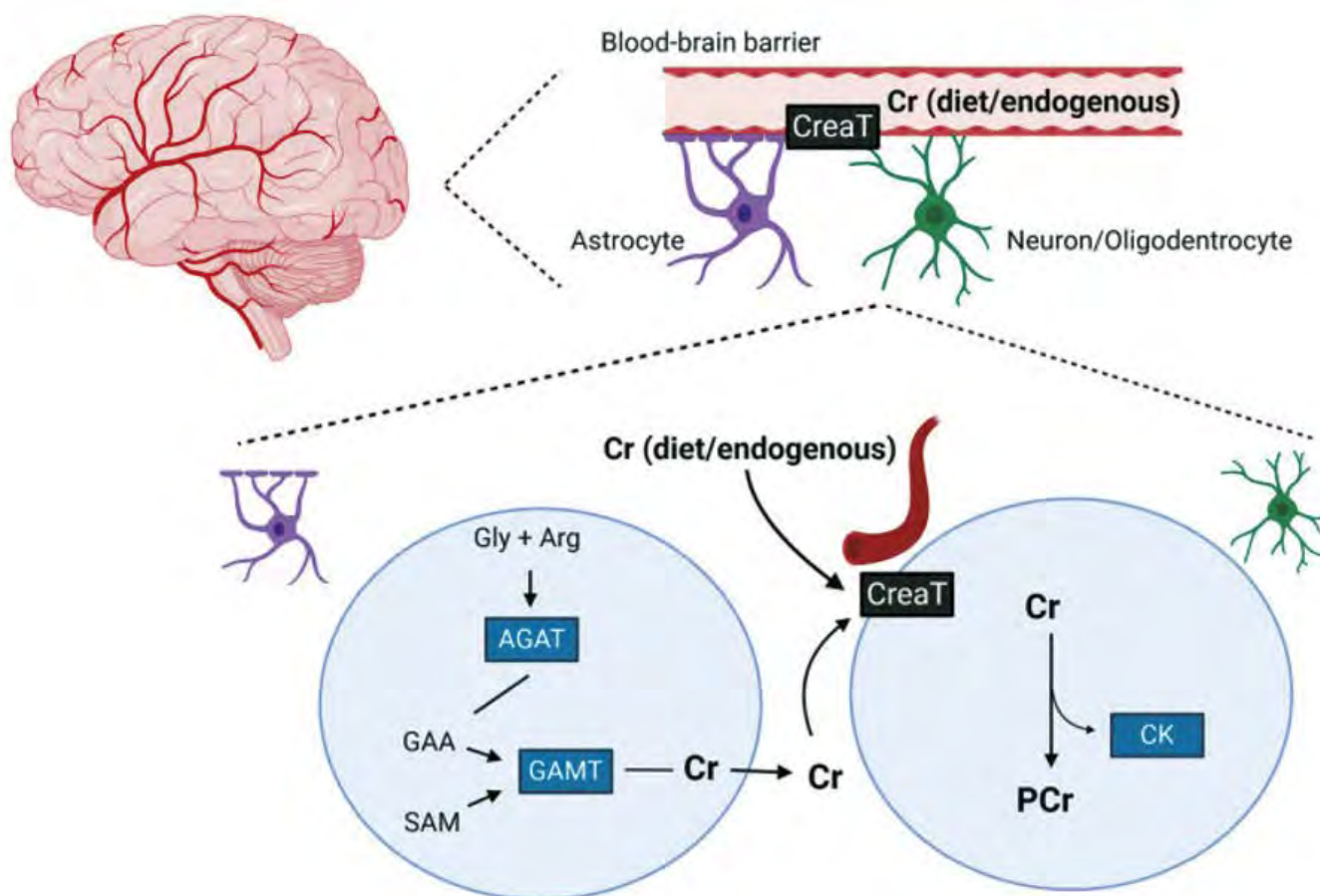


FIGURA 2.

TRATTA DA: ROSCHEL H, GUALANO B, OSTOJIC SM, RAWSON ES. CREATINE SUPPLEMENTATION AND BRAIN HEALTH. NUTRIENTS. 2021 FEB 10;13(2):586. DOI: 10.3390/NU13020586. PMID: 33578876; PMCID: PMC7916590.

LEGENDA: CR: CREATINA; PCR: FOSFOCREATINA; GLY: GLICINA; ARG: ARGININA; AGAT: L-ARGININA: GLICINA AMIDINOTRANSFERASI; GAA: GUANIDINOACETATO; GAMT: GUANIDINOACETATO METILTRANSFERASI, SAM: S-ADENOSILMETIONINA; CREAT: TRASPORTATORE CR.

Tuttavia, restano almeno tre questioni aperte: definizione del protocollo ottimale: è fondamentale stabilire il dosaggio e la durata dell'integrazione in grado di aumentare efficacemente i livelli di creatina cerebrale. Attualmente mancano studi dose-risposta e i protocolli sono eterogenei.

Relazione tra livelli cerebrali e funzione cognitiva: sono necessari studi che valutino contemporaneamente i livelli di creatina cerebrale e gli effetti sulla cognizione, in modo da stabilire una chiara causalità tra integrazione e miglioramento delle funzioni cognitive.

Identificazione di nuove condizioni cliniche: è essenziale individuare altre situazioni in cui l'integrazione di creatina possa essere particolarmente efficace per migliorare la funzione cognitiva. Infatti, è stato dimostrato che l'effetto della creatina è ridotto in un cervello sano e riposato (Roschel et al., 2021).

Dalla figura 3 si deduce quali siano i potenziali effetti della creatina monoidrato sulle funzioni cerebrali: la creatina raggiunge il citosol attraverso i CRT della barriera emato-encefalica, dei neuroni e delle cellule degli oligodendrociti e contribuisce al mantenimento dei livelli di ATP glicolitico. La creatina entra

nei mitocondri attraverso i MtCK e converte l'ATP in PCr attraverso la fosforilazione ossidativa. L'ATP e il PCr sono in grado di circolare dai mitocondri nel citosol, regolando il fabbisogno energetico che a sua volta può migliorare il metabolismo energetico del cervello.

CREATINA E DONNA

Le evidenze a sostegno dei benefici dell'integrazione di creatina per le donne sono in costante aumento. I risultati positivi includono miglioramenti in termini di forza, ipertrofia muscolare, prestazioni fisiche, benefici energetici e cognitivi.

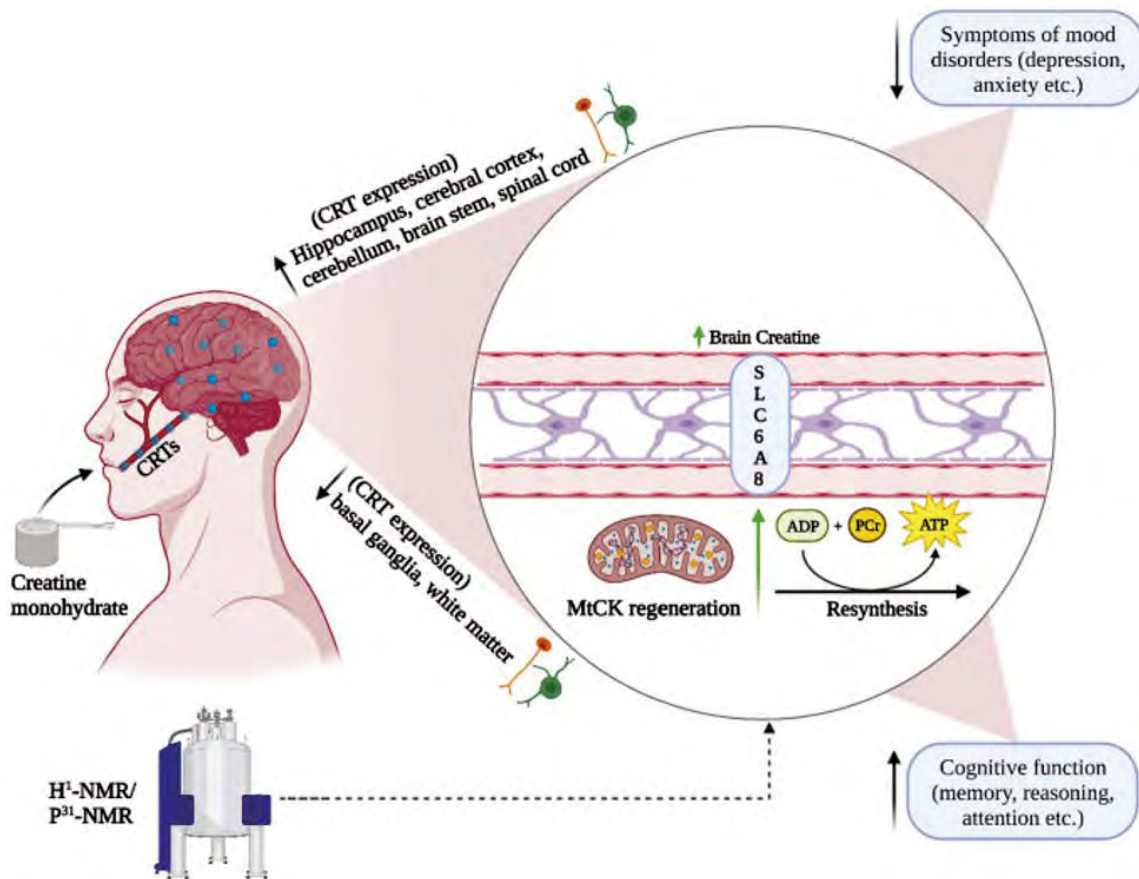


FIGURA 3. TRATTA DA: CANDOW DG, FORBES SC, OSTOJIC SM, PROKOPIDIS K, STOCK MS, HARMON KK, FAULKNER P. "HEADS UP" FOR CREATINE SUPPLEMENTATION AND ITS POTENTIAL APPLICATIONS FOR BRAIN HEALTH AND FUNCTION. SPORTS MED. 2023 DEC;53(SUPPL 1):49-65. DOI: 10.1007/S40279-023-01870-9. EPUB 2023 JUN 27. ERRATUM IN: SPORTS MED. 2024 JAN;54(1):235-236. DOI: 10.1007/S40279-023-01888-Z. PMID: 37368234; PMCID: PMC10721691.

LEGENDA: ADP, ADENOSINA DIFOSFATO; ATP, ADENOSINA TRIFOSFATO; CRT, TRASPORTATORE DELLA CREATINA, MTCK, CREATINCHINASI MITOCONDRIALE; NMR, RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE; PCR, FOSFOCREATINA.

Rispetto agli uomini, le donne presentano riserve endogene di fosfocreatina intramuscolare inferiori del 70-80% e consumano quantità significativamente più basse di creatina alimentare. Questo dato suggerisce che un'integrazione a dosi più elevate potrebbe risultare più efficace nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, è stato dimostrato che le variazioni dell'attività della creatinasi si allineano con il ciclo degli estrogeni durante il ciclo mestruale. Questo indica che il ciclo mestruale potrebbe influenzare l'omeostasi della creatina a causa della regolazione ciclica degli ormoni sessuali (Figura 4).

Studi condotti su modelli animali hanno evidenziato che l'espressione dell'arginina-glicina amino-transferasi (AGAT), l'enzima limitante della sintesi della creatina, è modulata dai livelli di estrogeni e testosterone (Walker, 1979). Inoltre, è stato dimostrato che gli ormoni sessuali, in particolare estrogeni e progesterone, influenzano sia le attività della creatinasi sia l'espressione di enzimi chiave per la sintesi endogena della creatina.

La riduzione degli estrogeni associata alla menopausa rappresenta un fattore chiave nella perdita di massa muscolare e ossea legata all'età (Collins et al., 2019) e nella

diminuzione della forza muscolare (dinapenia) (Messier et al., 2001). Sebbene i meccanismi che collegano i livelli di estrogeni alla massa muscolare e alla forza non siano ancora completamente chiariti, esistono evidenze che indicano come livelli insufficienti di estrogeni siano correlati a un aumento dell'infiammazione e dello stress ossidativo (Collins et al., 2019; Messier et al., 2001).

Questi fattori potrebbero contribuire a una risposta attenuata della sintesi proteica muscolare e delle cellule satellite agli stimoli anabolici, come l'allenamento contro resistenza.

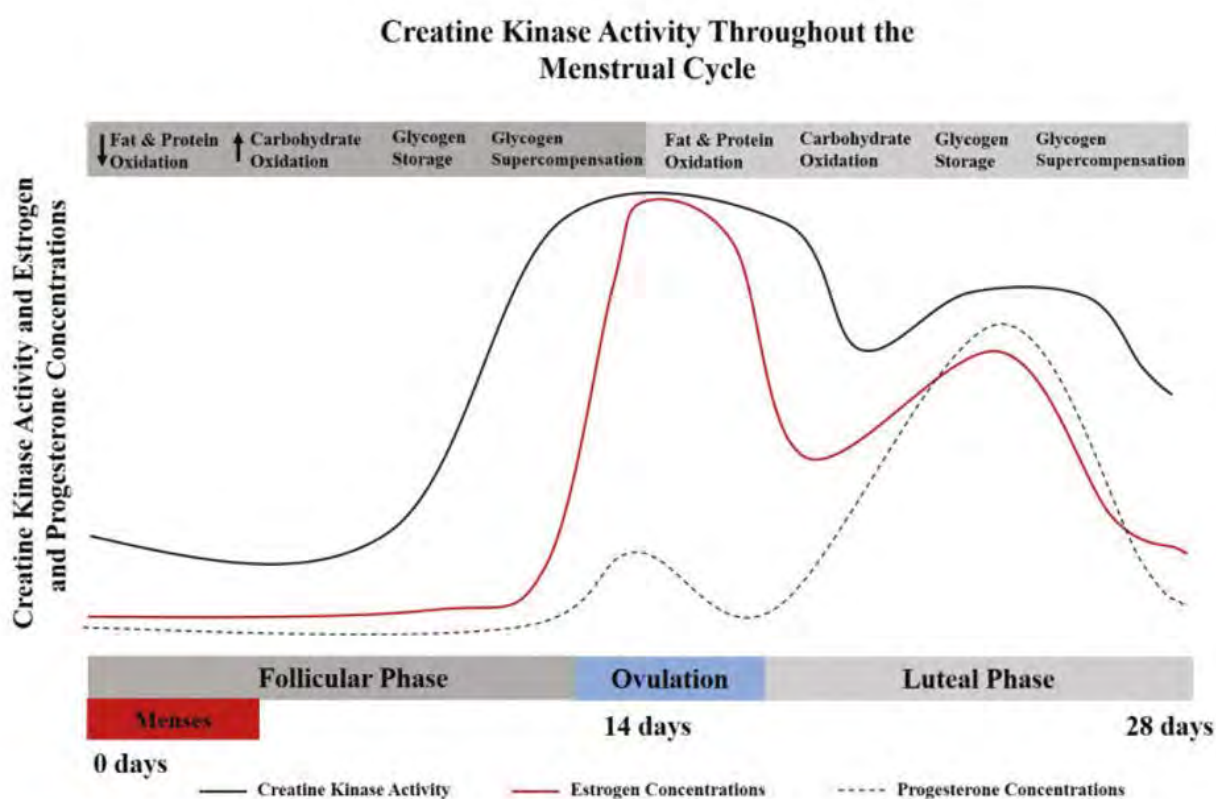


FIGURA 4. TRATTA DA: SMITH-RYAN AE, CABRE HE, ECKERSON JM, CANDOW DG. CREATINE SUPPLEMENTATION IN WOMEN'S HEALTH: A LIFE-SPAN PERSPECTIVE. NUTRIENTS. 2021 MAR 8;13(3):877. DOI: 10.3390/NU13030877. PMID: 33800439; PMCID: PMC7998865.



L'integrazione di creatina si è rivelata una strategia promettente per contrastare la riduzione della massa muscolare, della densità ossea e della forza legata alla menopausa. Essa agisce riducendo l'infiammazione, lo stress ossidativo e i marcatori sierici del riassorbimento osseo, favorendo al contempo un aumento dell'attività delle cellule osteoblastiche (responsabili della formazione ossea) [Candow et al., 2019].

Inoltre, l'integrità muscolare beneficia dell'uso della creatina, con un incremento dell'attività delle cellule satellite, dei fattori di crescita (come l'IGF-1), delle PROTEINCHINASI lungo la via mTOR (mammalian target of rapamycin) e dei fattori di trascrizione miogenici [Candow et al., 2019; Kreider et al., 2017].

Questi effetti sono stati approfonditi in recenti studi condotti su donne, spesso in combinazione con l'allenamento contro resistenza.

Date le variazioni cicliche e a lungo termine dei livelli di estrogeni nel corso della vita, l'integrazione di creatina si presenta come una strategia terapeutica particolarmente interessante per le donne in post-menopausa.

DEPRESSIONE E CREATINA NELLE DONNE

I tassi di depressione sono circa due volte più elevati nelle donne rispetto agli uomini. Questa maggiore prevalenza è stata associata a momenti di significative fluttuazioni ormonali. I tassi di depressione maggiore aumentano durante la pubertà, nella fase luteale (quando i livelli di estrogeni sono più alti), dopo la gravidanza e durante la perimenopausa [Albert, 2015]. Tuttavia, le evidenze suggeriscono che questa traiettoria non sia attribuibile esclusivamente alla quantità di estrogeni e progesterone, ma piuttosto alla sensibilità del cervello a tali ormoni [Eriksson et al., 2002].

Ricerche iniziali sul ruolo di un metabolismo disfunzionale della creatina nelle basi neurochimiche della depressione hanno evidenziato una relazione positiva tra i livelli di creatina nel liquido cerebrospinale e i metaboliti di dopamina e serotonina [Agren et al., 1988; Allen et al., 2010]. Questi dati suggeriscono che una neurotrasmissione efficiente dei metaboliti che influenzano l'umore dipende dal corretto funzionamento del sistema creatina-PCr. Inoltre, la gravità degli episodi depressivi è risultata inversamente correlata alle concentrazioni di creatina e PCr nella materia bianca del cer-

vello, evidenziando un possibile legame tra il metabolismo della creatina cerebrale e la depressione [Dager et al., 2004].

Questo schema appare rilevante anche per i trattamenti con antidepressivi, suggerendo che l'integrazione alimentare di creatina potrebbe fornire un effetto pro-energetico attraverso la rigenerazione dei fosfati ad alta energia intracellulari, con particolare beneficio per le donne.

Ricerche precedenti hanno inoltre dimostrato che l'integrazione di creatina può promuovere la sopravvivenza cellulare e influenzare positivamente la produzione e l'uso di energia nel cervello [Walimann et al., 1992].

Sintetizzando i punti essenziali [Smith-Ryan et al., 2021]:

- la creatina migliora forza muscolare e massa magra nelle donne, specialmente in combinazione con l'allenamento di resistenza.
- Anche a basse dosi (3-5 g/die), l'integrazione migliora le prestazioni fisiche negli esercizi ad alta intensità.
- Può mitigare la perdita di massa muscolare (sarcopenia), densità ossea (osteoporosi) e forza (dinapenia) legate alla menopausa.

- Riduce infiammazione e stress ossidativo, migliorando la risposta anabolica (attività delle cellule satellite e sintesi proteica).
- Favorisce un aumento della ritenzione idrica intramuscolare, che, pur dando l'impressione di un aumento di peso, migliora qualità muscolare e tonicità.
- Le donne rispondono in modo simile agli uomini, ma con una minore ritenzione idrica complessiva.
- Può migliorare la funzione cognitiva, soprattutto in situazioni di stress mentale o privazione di sonno, beneficio particolarmente rilevante per donne anziane o in menopausa.
- È ben tollerata, con rari effetti collaterali alle dosi raccomandate (3-5 g/die), senza impatti negativi sul ciclo mestruale o sui livelli ormonali.
- Potenzia gli effetti dell'allenamento contro resistenza, favorendo ipertrofia muscolare e recupero.
- È utile per donne atlete o per chi segue programmi di allenamento strutturati.
- Aumenta l'attività osteoblastica (formazione ossea) e riduce il riassorbimento osseo, proteggendo la salute delle ossa in post-menopausa.
- Non richiede una fase di carico; dosi regolari (3-5 g/die) sono efficaci.
- Può essere assunta con o senza pasti; tuttavia, il consumo post-allenamento con carboidrati e proteine potrebbe massimizzarne i benefici.



ABSTRACT

Creatine is a molecule composed of three amino acids: glycine, methionine, and arginine, naturally synthesized in the human body, mainly in the liver, kidneys, and pancreas. It is one of the most extensively studied supplements, known for its beneficial effects on athletic performance, muscle health, and cognitive function. Creatine supplementation increases intramuscular and brain reserves, enhancing performance in high-intensity anaerobic activities, supporting post-workout recovery, and boosting cerebral energy metabolism. Recent studies also highlight its potential in reducing inflammation and oxidative stress, with specific benefits for women and older adults. This article examines the biochemical and physiological basis of creatine and its applications in sports and clinical settings.

BIBLIOGRAFIA

1. Albert PR. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015 Jul;40(4):219-21. doi: 10.1503/jpn.150205. PMID: 26107348; PMCID: PMC4478054.
2. Allen PJ, D'Anci KE, Kanarek RB, Renshaw PF. Chronic creatine supplementation alters depression-like behavior in rodents in a sex-dependent manner. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(2):534-46. doi: 10.1038/npp.2009.160. PMID: 19829292; PMCID: PMC2794979.
3. Agren H, Niklasson F. Creatinine and creatine in CSF: indices of brain energy metabolism in depression. Short note. *J Neural Transm*. 1988;74(1):55-9. doi: 10.1007/BF01243575. PMID: 3171573.
4. Antonio J, Candow DG, Forbes SC, Gualano B, Jagim AR, Kreider RB, Rawson ES, Smith-Ryan AE, VanDusseldorp TA, Willoughby DS, Ziegenfuss TN. Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show? *J Int Soc Sports Nutr*. 2021 Feb 8;18(1):13. doi: 10.1186/s12970-021-00412-w. PMID: 33557850; PMCID: PMC7871530.
5. Balsom PD, Söderlund K, Ekblom B. Creatine in humans with special reference to creatine supplementation. *Sports Med*. 1994 Oct;18(4):268-80. doi: 10.2165/00007256-199418040-00005. PMID: 7817065.
6. Beal MF. Neuroprotective effects of creatine. *Amino Acids*. 2011 May;40(5):1305-13. doi: 10.1007/s00726-011-0851-0. Epub 2011 Mar 30. PMID: 21448659.
7. Bender A, Klopstock T. Creatine for neuroprotection in neurodegenerative disease: end of story? *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1929-40. doi: 10.1007/s00726-015-2165-0. Epub 2016 Jan 9. PMID: 26748651.
8. Braissant O, Henry H, Béard E, Uldry J. Creatine deficiency syndromes and the importance of creatine synthesis in the brain. *Amino Acids*. 2011 May;40(5):1315-24. doi: 10.1007/s00726-011-0852-z. Epub 2011 Mar 10. PMID: 21390529.
9. Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, Cornish SM, Antonio J, Kreider RB. Effectiveness of Creatine Supplementation on Aging Muscle and Bone: Focus on Falls Prevention and Inflammation. *J Clin Med*. 2019 Apr 11;8(4):488. doi: 10.3390/jcm8040488. PMID: 30978926; PMCID: PMC6518405.
10. Collins BC, Laakkonen EK, Lowe DA. Aging of the musculoskeletal system: How the loss of estrogen impacts muscle strength. *Bone*. 2019 Jun;123:137-144. doi: 10.1016/j.bone.2019.03.033. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30930293; PMCID: PMC6491229.
11. Dager SR, Friedman SD, Parow A, Demopoulos C, Stoll AL, Lyoo IK, Dunner DL, Renshaw PF. Brain metabolic alterations in medication-free patients with bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 May;61(5):450-8. doi: 10.1001/archpsyc.61.5.450. PMID: 15123489.
12. Eriksson E, Andersch B, Ho HP, Landén M, Sundblad C. Diagnosis and treatment of premenstrual dysphoria. *J Clin Psychiatry*. 2002;63 Suppl 7:16-23. PMID: 11995774.
13. Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL. Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol*. 1996 Nov;271(5 Pt 1):E821-6. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.5.E821. PMID: 8944667.
14. Hammett ST, Wall MB, Edwards TC, Smith AT. Dietary supplementation of creatine monohydrate reduces the human fMRI BOLD signal. *Neurosci Lett*. 2010 Aug 2;479(3):201-5. doi: 10.1016/j.neulet.2010.05.054. Epub 2010 May 24. PMID: 20570601.
15. Hanna-El-Daher L, Braissant O. Creatine synthesis and exchanges between brain cells: What can be learned from human creatine deficiencies and various experimental models? *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1877-95. doi: 10.1007/s00726-016-2189-0. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26861125.
16. Harris RC, Söderlund K, Hultman E. Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)*. 1992 Sep;83(3):367-74. doi: 10.1042/cs0830367. PMID: 1327657.
17. Hultman E, Söderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL. Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Jul;81(1):232-7. doi: 10.1152/jappl.1996.81.1.232. PMID: 8828669.
18. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, Candow DG, Kleiner SM, Almada AL, Lopez HL. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Jun 13;14:18. doi: 10.1186/s12970-017-0173-z. PMID: 28615996; PMCID: PMC5469049.
19. Ling J, Kritikos M, Tiplady B. Cognitive effects of creatine ethyl ester supplementation. *Behav Pharmacol*. 2009 Dec;20(8):673-9. doi: 10.1097/FBP.0b013e3283323c2a. PMID: 19773644.
20. McMorris T, Harris RC, Howard AN, Langridge G, Hall B, Corbett J, Dicks M, Hodgson C. Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiol Behav*. 2007 Jan 30;90(1):21-8. doi: 10.1016/j.physbeh.2006.08.024. Epub 2006 Oct 13. PMID: 17046034.
21. McMorris T, Harris RC, Swain J, Corbett J, Collard K, Dyson RJ, Dye L, Hodgson C, Draper N. Effect of creatine supplementation and sleep deprivation, with mild exercise, on cognitive and psychomotor performance, mood state, and plasma concentrations of catecholamines and cortisol. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006 Mar;185(1):93-103. doi: 10.1007/s00213-005-0269-z. Epub 2006 Jan 17. PMID: 16416332.
22. Messier V, Rabasa-Lhoret R, Barbat-Artigas S, Elisha B, Karelis AD, Aubertin-Leheudre M. Menopause and sarcopenia: A potential role for sex hormones. *Maturitas*. 2011 Apr;68(4):331-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.01.014. Epub 2011 Feb 25. PMID: 21353405.
23. Rae C, Digney AL, McEwan SR, Bates TC. Oral creatine monohydrate supplementation improves brain performance: a double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Proc Biol Sci*. 2003 Oct 22;270(1529):2147-50. doi: 10.1098/rspb.2003.2492. PMID: 14561278; PMCID: PMC1691485.
24. Rodríguez NR, DiMarco NM, Langley S; American Dietetic Association; Dietitians of Canada; American College of Sports Medicine. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc*. 2009 Mar;109(3):509-27. doi: 10.1016/j.jada.2009.01.005. Erratum in: *J Am Diet Assoc*. 2013 Dec;113(12):1759. PMID: 19278045.
25. Roschel H, Gualano B, Ostojic SM, Rawson ES. Creatine Supplementation and Brain Health. *Nutrients*. 2021 Feb 10;13(2):586. doi: 10.3390/nu13020586. PMID: 33578876; PMCID: PMC7916590.
26. Smith-Ryan AE, Cabre HE, Eckerson JM, Candow DG. Creatine Supplementation in Women's Health: A Lifespan Perspective. *Nutrients*. 2021 Mar 8;13(3):877. doi: 10.3390/nu13030877. PMID: 33800439; PMCID: PMC7998865.
27. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *J Acad Nutr Diet*. 2016 Mar;116(3):501-528. doi: 10.1016/j.jand.2015.12.006. Erratum in: *J Acad Nutr Diet*. 2017 Jan;117(1):146. doi: 10.1016/j.jand.2016.11.008. PMID: 26920240.
28. Turner CE, Byblow WD, Gant N. Creatine supplementation enhances corticomotor excitability and cognitive performance during oxygen deprivation. *J Neurosci*. 2015 Jan 28;35(4):1773-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3113-14.2015. PMID: 25632150; PMCID: PMC6795258.
29. Walker JB. Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1979;50:177-242. doi: 10.1002/9780470122952.ch4. PMID: 386719.
30. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J*. 1992 Jan 1;281(Pt 1):21-40. doi: 10.1042/bj2810021. PMID: 1731757; PMCID: PMC1130636.
31. Watanabe A, Kato N, Kato T. Effects of creatine on mental fatigue and cerebral hemoglobin oxygenation. *Neurosci Res*. 2002 Apr;42(4):279-85. doi: 10.1016/s0168-0102(02)00007-x. PMID: 11985880.