

Efeitos da suplementação com creatina sobre o metabolismo glicêmico: uma revisão sistemática

Effects of creatine supplementation on glycemic metabolism: a systematic review

Gabriel Elias Ota^{1,*}
Camila Souza de Moraes¹
Paula Felipe Martinez¹
Sílvia Assis de Oliveira Júnior¹

Resumo

Introdução: Estudos experimentais demonstraram que a suplementação com creatina promove hiperinsulinemia e/ou hiperglicemia. Entretanto, outros estudos refutam essa possibilidade, demonstrando que a creatina não interfere ou até melhora a tolerância glicêmica. **Objetivo:** esclarecer os efeitos de diferentes suplementações com creatina sobre indicadores do metabolismo de glicose e insulina no meio sistêmico e tecidual. **Métodos:** A pesquisa foi realizada na base de dados PUBMED, SCIELO, SCOPUS e BIREME. **Resultados:** Na linha experimental, foram encontrados 16 manuscritos e 8 ensaios clínicos. A análise dos trabalhos revelou importantes divergências metodológicas, o que explica os diferentes resultados encontrados entre modelos experimentais. **Conclusão:** No contexto clínico, a suplementação com creatina, per se, não alterou a homeostase glicêmica; quando associada ao exercício físico, tem repercutido em melhora no metabolismo de glicose.

Palavras-chave: creatina, glicose, insulina.

Abstract

Introduction: While experimental studies have shown that creatine supplementation promotes hyperinsulinemia and/or hyperglycemia, other studies have refuted this association, since creatine does not interfere with or even improve glycemic tolerance. **Objective:** clarify the effects of different creatine supplementation on glucose and insulin metabolism indicators in the systemic and tissue environment. **Methods:** The research was carried out in the database PUBMED, SCIELO, SCOPUS and BIREME. **Results:** In the experimental line were found 16 manuscripts and 8 clinical trials. The results found methodological differences, which explains the different results found in the experimental model. **Conclusion:** Clinically, creatine supplementation, per se, did not alter a glycemic homeostasis; however, when associated with exercise, it promoted greater glycemic tolerance.

Keywords: creatine, glucose, insulin.

Afiliação dos autores

¹Universidade Federal de Mato Grosso do Sul, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil

*Autor correspondente

Rua Barão do Rio Branco, 1348, Apartamento 602, Centro, Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. e-mail: ota_gabriel@hotmail.com

Conflito de interesses

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

Processo de arbitragem

Recebido: 22/08/2017
Aprovado: 13/08/2018

Introdução

Cresce de forma contínua o interesse pela nutrição aplicada ao treinamento desportivo, e essa procura se dá por atletas e praticantes de várias modalidades esportivas com a finalidade de melhorar o desempenho físico, sob a premissa de reposição energética e/ou auxílio na recuperação pós-esforço¹. Dentre os mais diversos suplementos comercializados, destaca-se a creatina monohidratada ou creatina, como é comumente popularizada e utilizada entre usuários de diferentes faixas etárias². A frequência de uso varia de acordo com a modalidade, sendo mais frequente entre adeptos de treinamento resistido e no fisiculturismo².

A creatina é uma amina nitrogenada, quimicamente conhecida como ácido acético α -metilguanidina. É formada naturalmente pelo fígado e pelos rins, por intermédio dos aminoácidos glicina, arginina e metionina, e pode ser obtida a partir da ingestão de carnes, peixes e outros alimentos de origem animal². No corpo humano, aproximadamente 95% é armazenada no tecido muscular, enquanto o restante é encontrado no coração, cérebro, pulmões, testículos, fígado e rins². No músculo estriado esquelético, a creatina é relacionada com o processo de contração, servindo-se de substrato para o grupo fosfato, formando a fosfocreatina (CP). Dessa forma, contribui para maior disponibilidade de CP, ampliando a oferta de energia e a ressíntese de trifosfato de adenosina (ATP); assim, a creatina é considerada um recurso energético para atividades de curta duração que necessitam de potência e velocidade².

Embora alguns estudos de revisão^{3,4} e metanálises^{5,6} tenham documentado os efeitos ergogênicos da suplementação com creatina sobre a musculatura esquelética, algumas evidências sugerem que esse tipo de intervenção acarreta distúrbios no metabolismo glicêmico⁷⁻⁹, em razão de estimular a secreção pancreática de insulina. A hipersecreção deste hormônio, a longo prazo, pode resultar em hiperinsulinemia e conduzir a um quadro de resistência à insulina¹⁰. Sob essas considerações, o presente trabalho de revisão foi proposto para esclarecer os efeitos de diferentes suplementações com creatina sobre indicadores do metabolismo de glicose e insulina no meio sistêmico e tecidual, tendo por base evidências documentadas na literatura.

Métodos

Para desenvolvimento do estudo, a busca bibliográfica foi realizada em bases eletrônicas de dados (PUBMED, SCIELO, SCOPUS E BIREME) e lista de referências dos artigos identificados. A seleção dos descritores utilizados no processo de revisão foi efetuada mediante consulta ao DECS (descritores de assunto em ciências da saúde da BIREME). Nas buscas para estudos experimentais, utilizou-se os seguintes descritores, em português e inglês: "creatina", "insulina", "glicose" e "ratos". Na busca de estudos clínicos, foram usados os mesmos descritores em português e inglês, retirando-se o termo "ratos" e incluindo-se os termos: "homens" e "humanos". Recorreu-se aos operadores lógicos "AND", "OR" e "AND NOT" para combinação dos descritores e termos utilizados para rastreamento das publicações. Para seleção dos trabalhos, foi delimitado o período entre Janeiro de 2000 a Julho de 2017.

Como critérios de inclusão, estabeleceu-se a seleção de experimentos com modelo animal e estudos clínicos que tenham investigado efeitos de suplementações com creatina no metabolismo glicêmico e insulínico, em nível sistêmico e tecidual. Para triagem de dados em cada bloco de busca, considerando-se, respectivamente, estudos experimentais e clínicos, foram utilizadas tabelas para exposição dos achados bibliográficos, destacando-se as seguintes informações: autor principal, ano de publicação, periódico e base de dados de procedência. Outras tabelas foram constituídas com a listagem de autores e ano, variáveis analisadas, vigência de outras intervenções e principais resultados encontrados.

Após avaliação dos resumos, os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram obtidos e lidos na íntegra. Os procedimentos de busca e avaliação das referências foram realizados por dois pesquisadores de forma independente e as divergências foram sanadas por um terceiro investigador.

Resultados

Considerando-se os trabalhos com modelos animais, inicialmente, foram encontrados um total de 376 artigos, provindos das bases de dados PubMed (n= 341), Scielo (n= 7), Scopus (n= 21) e Bireme (n= 7). Após a análise do título e do resumo, foram selecionados 32 artigos, que atenderam aos critérios de inclusão; 344 investigações foram excluídas por não avaliarem respostas de intervenções com creatina sobre o metabolismo glicêmico e insulínico. Após a leitura completa dos artigos, foram selecionados 14 manuscritos completos, que atenderam a todos os critérios de inclusão pré-estabelecidos. Levando-se em conta os artigos selecionados para leitura completa, mais dois trabalhos foram incluídos, após consulta às seções de referências bibliográficas, totalizando-se 16 manuscritos que foram integrados à presente revisão bibliográfica (Tabela 1).

Entre os 16 manuscritos obtidos, 14 envolveram modelos animais e dois trabalhos foram realizados por meio de ensaios celulares. Considerando-se esse montante amostral, apenas 37,5% (n=6) do total de trabalhos foram publicados em periódicos nacionais. Em relação ao período em que se baseou a busca, foram encontrados 11 trabalhos (68,8%) publicados entre 2000 e 2008; no período subsequente, foram encontradas cinco publicações (31,2%) (Tabela 1).

Tabela 1

Relação de trabalhos incluídos no processo de revisão bibliográfica, que tratam de modelos animais de experimentação.

Autor	Ano	Periódico	Base de Dados
Ferrante RJ. ¹¹	2000	Journal of Neuroscience	PubMed
Eijnde BO. ¹²	2001	Acta Physiologica	PubMed; Bireme
Rooney K. ¹³	2002	Metabolism Clinical and Experimental	PubMed; Bireme; Scopus
Young JC. ¹⁴	2002	Life Science	PubMed; Bireme; Scopus
Ceddia RB. ¹⁵	2004	The Journal of Physiology	PubMed; Bireme
Ju JS. ¹⁶	2005	American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism	PubMed
Eijnde BO. ¹⁷	2006	International Journal of Molecular Medicine	Pubmed; Bireme
Silva CA. ¹⁸	2006	Revista Brasileira de Nutrição Clínica	Referências
Souza RA. ¹⁹	2006	Revista Brasileira de Medicina do Esporte	SciELO; Bireme
Costallat BL. ⁸	2007	Revista Brasileira de Medicina do Esporte	SciELO; Bireme
Freire TO. ²⁰	2008	Revista Brasileira de Medicina do Esporte	SciELO
Careti A. ²¹	2010	Cellular Physiology and Biochemistry	PubMed
Vaisy M. ²²	2011	Journal of Nutritional Biochemistry	PubMed; Bireme; Scopus
Nicastro H. ⁹	2012	Amino Acids	PubMed; Bireme; Scopus
Araújo MB. ²³	2012	Motriz	SciELO
Júnior RCV. ²⁴	2014	Revista Brasileira de Nutrição Esportiva	Referências

Além de autoria e ano de publicação, na Tabela 2, são mostradas informações relativas às amostras utilizadas, protocolos de intervenção e resultados obtidos. Nove trabalhos (56,25%) ofertaram creatina na ração, enquanto quatro investigações a utilizaram como suplemento hídrico (25%); além disso, uma intervenção se baseou em suplemento gelatinoso (6,25). Como intervenção secundária, apenas quatro trabalhos (25%) utilizaram protocolos de exercício físico. A metodologia para avaliação do metabolismo glicêmico e insulínico consistiu de análises do metabolismo sistêmico, presentes em oito trabalhos (50%), análises séricas, vigentes em cinco (31,25%), e respostas moleculares mediante incubação, pautadas em duas investigações (12,5%). Considerando-se os resultados encontrados, três trabalhos documentaram a ocorrência de hiperglicemia e/ou hiperinsulinemia, enquanto outros seis estudos publicaram aumento da tolerância glicêmica e insulínica decorrente da suplementação, e sete investigações mostraram nenhuma diferença significativa.

Tabela 2

Efeitos da suplementação de creatina sobre metabolismo glicêmico e insulínico em modelo animal

Autores	Amostra	Regime de suplementação com Creatina	Intervenção Secundária	Métodos	Principais Resultados
Rooney et al. ¹³	Ratos Wistar (n=16)	2% de creatina na ração; durante 2, 4 e 8 semanas;	Sem exercício	TTG	↑ Concentração de insulina e glicose – 4º e 8º semana; ↑ Da glicemia no tempo basal e 15' após 14 dias de experimento; ↑ Da glicemia em todos os tempos no 21º e 28º dia;
Costallat et al. ⁸	Ratos Wistar (n=24 fêmeas e 24 machos)	0,4g de creatina para 30 ml de água, durante 4 semanas.	Sem exercício	TTI	↑ Glicose e Insulina no soro do grupo Creatina;
Nicastro et al. ⁹	Ratos Wistar (n= 24)	5g/kg/dia na água, durante 7 dias.	Sem exercício	Glicose e Insulina no Soro	↑ Glicose e Insulina no soro do grupo Creatina;
Freire et al. ²⁰	Ratos Wistar (n=65)	2% de creatina na ração, durante 4 e 8 semanas.	Natação - 4 vezes por semana	TTG	Não houve diferença
Vaisy et al. ²²	Ratos Wistar (n=69)	2,5% de creatina na ração, durante 12 semanas.	Natação - 5 vezes na semana.	TTG	Não houve diferença
Araújo et al. ²³	Ratos Wistar (n=40)	13% de creatina na ração, durante 7 dias e 2% durante 55 dias;	Exercício em esteira - 5 vezes na semana	TTG	Melhora da tolerância glicêmica quando submetidos ao exercício
Júnior et al. ²⁴	Ratos Wistar (n=10)	13% de creatina na ração, durante 10 dias.	Sem exercício	TTG; TTI	Não houve diferença
Eijnde et al. ¹⁷	Ratos Goto-Kakizaki (n=24)	2% de creatina na ração, durante 8 semanas;	Sem exercício	TTG; Insulina no Plasma; Glicose no sangue	↓ Insulina plasmática;
Eijnde et al. ¹²	Ratos Wistar (n = não relatado)	5% de creatina na ração, durante 5 dias.	Sem exercício	Insulina no Plasma; Glicose no Sangue	Não houve diferença
Silva e Cancelliero ¹⁸	Ratos Wistar (n=36)	1,6 g/kg/dia de creatina na água, durante 7 dias.	Sem exercício	Glicose no Plasma	Não houve diferença
Ceddia e Sweeney ¹⁵	Ratos L6 (Cultura em célula)	48 horas em solução com 0,5 mm de creatina	Sem exercício	Células incubadas em insulina	Não houve diferença
Young e Young ¹⁴	Ratos Sprague-Dawley (n=8)	300mg/kg de creatina na gelatina, durante 5 semanas;	Sem Exercício	Músculo <i>Epitrochlearis</i> incubado com insulina	Não houve diferença
Souza et al. ¹⁹	Ratos Wistar (n=72)	5 g/kg de Cr (fase de carga – 1 semana); 1 g/ kg de Cr (fase de manutenção – 8 semanas)	Natação - 5 vezes por semana	Glicose no plasma após teste de carga máxima	↓ da glicose plasmática após teste de carga máxima. Melhora na sensibilidade à insulina
Ju et al. ¹⁶	Ratos Wistar (n=14)	2% de creatina na ração, durante 3 semanas;	Sem exercício	Músculo <i>Epitrochlearis</i> incubado em insulina; concentração de GLUT4	↑ na expressão de Glut4
Ferrante et al. ¹¹	Camundongos transgênicos com doença de Huntington R6/2 (n=50)	1, 2 ou 3% de creatina durante 12 semanas;	Sem exercício	TTG	Melhora na tolerância a glicose.
Careti et al. ²¹	Cultura de células	0,5µM creatina + ribose	Sem exercício	Western Blot da proteína AKT/ PKB	Melhora na tolerância a glicose

Nota: TTG, teste de tolerância glicêmica; TTI, teste de tolerância à insulina; ↑, aumento; ↓, diminuiu; AKT/ PKB, proteína cinase B; GLUT4, transportador de glicose do tipo 4.

Levando-se em conta o bloco de trabalhos clínicos, foram encontrados 234 artigos indexados em diferentes bases de dados, incluindo-se PubMed (n= 171), Bireme (n= 24), Scopus (n= 33) e Scielo (n= 6). Seguindo-se à leitura do título e do resumo, foram selecionados 20 trabalhos, dentre os quais apenas oito atenderam plenamente aos critérios estabelecidos. Os manuscritos selecionados são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3

Relação de trabalhos incluídos no processo de revisão bibliográfica, que tratam de estudos clínicos

Autor	Ano	Periódico	Base de Dados
Eijnde BO. ²⁵	2001	Diabetes	PubMed; Bireme
Newman N. ²⁶	2003	Medicine & Science in Sports & Exercise	PubMed; Bireme
Derave W. ²⁷	2003	Journal of Applied Physiology	PubMed; Bireme
Van Loon LJ. ²⁸	2004	Clinical Science	PubMed; Bireme
Safdar A. ²⁹	2008	Physiological Genomics	PubMed; Bireme
Gualano B. ³⁰	2008	Amino Acids	PubMed; Bireme
Gualano B. ³¹	2011	Medicine & Science in Sports & Exercise	PubMed
Alves CR. ³²	2012	Amino Acids	PubMed

Do total de artigos selecionados para a presente revisão bibliográfica, 100% dos trabalhos foram publicados em periódicos internacionais. Considerando-se o período em que se baseou a busca, foram encontrados seis trabalhos (75%) publicados entre 2000 e 2008; no período subsequente, foram encontradas duas publicações (25%). Além disso, dois trabalhos (25%) integraram ensaios clínicos com portadores de diabetes *mellitus* tipo 2.

O emprego de metodologia para avaliação do metabolismo glicêmico e insulínico foi consubstanciado em cinco trabalhos (62,5%) e envolveu análises do metabolismo sistêmico, enquanto seis trabalhos (75%) incluíram também análises

teciduais. Considerando-se os resultados encontrados, cinco manuscritos apresentaram melhora na tolerância glicêmica e três estudos não reportaram efeito algum (Tabela 4).

Discussão

O presente trabalho foi proposto para descrever os efeitos de diferentes intervenções com creatina sobre indicadores do metabolismo de glicose e insulina no meio sistêmico e tecidual. Partindo-se de evidências da literatura, apenas três trabalhos (18,75%) demonstraram que a suplementação com creatina em modelo animal pode conduzir a hiperinsulinemia e/ou hiperglicemia e possível resistência à insulina. Contrariamente, cinco estudos clínicos (62,5%) e cinco experimentais (31,3%) revelaram que a suplementação com creatina promove melhora na tolerância glicêmica. Três investigações clínicas (37,5%) e outras sete pesquisas experimentais (43,8%) mostraram nenhum efeito da suplementação com creatina sobre metabolismo glicêmico.

No contexto experimental, as presentes divergências são, provavelmente, decorrentes de variações entre protocolos de suplementação com creatina; com razão, não há consenso em relação aos efeitos dose-dependentes ou ainda tempo-dependentes. No primeiro caso, as formas de administração têm sido variáveis entre veículo sólido, solução aquosa e, inclusive, gelatina, o que confere importante imprecisão à determinação de dosagem. Considerando-se somente os protocolos de ração, as dosagens tem se situado entre 1% a 13% (Tabela 2), não havendo relação direta entre a quantidade ingerida e os efeitos obtidos. Enquanto suplementação com 2% de creatina mostrou provocar hiperglicemia e hiperinsulinemia¹³, intervenções com 13% não alteraram²⁴ ou, inclusive, melhoraram a tolerância metabólica²³.

Tabela 4

Efeitos da suplementação de creatina sobre metabolismo glicêmico e insulínico em humanos.

Autores	Amostra	Regime de suplementação	Intervenção Secundária	Teste de Glicose e Insulina	Principais Resultados
Eijinde et al. ²⁵	13 homens; 9 mulheres	1-2 semanas: 20g/dia; 3-5 semanas: 15g/dia; 6-12 semanas: 5g/dia	Programa de reabilitação durante 10 semanas – 3x por semana	Análise do conteúdo de GLUT4 do músculo vasto lateral	↑ do conteúdo de GLUT4 quando associado ao exercício físico
Newman et al. ²⁶	17 jovens:	Fase de Carga: 5 gramas; Fase e Manutenção: 3 gramas	Sem exercício	GTT; Insulina em jejum	Não houve diferença
Derave et al. ²⁷	26 homens; 7 mulheres:	Grupo Creatina: 5g/dia (imobilização) e 2,5g/dia (reabilitação); Grupo Creatina + Proteína: 15g/dia (imobilização) e 2,5 g/dia com 40g proteína e 6,7 g de amino ácido durante a reabilitação.	Programa de reabilitação por 6 semanas	GTT; GLUT4	↑ do conteúdo de GLUT4; melhora tolerância a glicose
Van Loon et al. ²⁸	19 sujeitos	Creatina: fase de carga (20g/dia por 5 dias, fase manutenção (2g/dia por 37 dias); Placebo: maltodrexina na mesma concentração.	Sem exercício	Insulina em jejum; GLUT4	Não houve diferença
Safdar et al. ²⁹	12 jovens	Creatina: fase carga (20g/dia por 3 dias); fase de manutenção (5g/dia por 7 dias) Placebo: 75g de dextrose	Sem exercício	GLUT4	Não houve diferença
Gualano et al. ³⁰	22 sujeitos	Creatina: 10g/dia por 3 meses; Placebo: Dextrose	Exercício aeróbio moderado	GTT; Insulina em jejum. HOMA.	Melhora tolerância a glicose quando associada ao exercício
Gualano et al. ³¹	25 sujeitos com diabetes tipo 2	Creatina (5g/dia); Placebo: dextrose	Exercício aeróbio moderado e treinamento de resistência	GTT; GLUT4 e insulina em jejum	Melhora no controle glicêmico; Sem alteração do conteúdo de GLUT4
Alves et al. ³²	25 sujeitos com diabetes tipo 2	Creatina: (5g/dia) Placebo: dextrose por 12 semanas	Exercício aeróbio moderado e treinamento de resistência	GLUT4; AMPK	Sem alteração do conteúdo de GLUT4; Aumento da expressão da AMPK-α

Nota: TTG, teste de tolerância glicêmica; ↑, aumento; GLUT4, transportador de glicose do tipo 4; AMPK, proteína cinase ativada por AMP; AMPK-α, subunidade alfa da proteína cinase ativada por AMP.

Os efeitos tempo-dependentes revelam relação mais direta com as respostas metabólicas. Nesse contexto, intervenções com até oito semanas^{8,9,13} sustentam que a suplementação com creatina provoca anormalidades do metabolismo glicêmico e insulínico. Já evidências procedentes de protocolos com maior duração^{14,22,23}, além de relatos clínicos, demonstraram que a intervenção pouco afeta a homeostase glicêmica e hormonal^{26,28,29}. Clinicamente, inclusive, a prática do exercício físico, mais do que a creatina, demonstrou ser fator chave para alterar o controle glicêmico. Portanto, pode-se inferir que alterações do quadro metabólico são mais prováveis em intervenções agudas de creatina. Rooney et al.¹³ encontraram hiperinsulinemia a partir da quarta semana semana de experimentação perdurando até a oitava semana. No 14º dia de experimento, Costallat et al.⁸ verificaram hiperglicemia em jejum e, a partir do 21º e no 28º dia, tal achado foi acompanhado por menor tolerância glicêmica. Nicastro et al.⁹ também encontraram elevados valores de glicose, indicando hiperglicemia. Esses achados sugerem que a suplementação com creatina é capaz de induzir a uma maior secreção de insulina, provocando hiperinsulinemia/ hiperglicemia, que podem desencadear distúrbios metabólicos como resistência à insulina, principalmente, em protocolos experimentais breves. As repostas verificadas em estudos clínicos não reproduziram resultados similares. Em recente revisão, Pinto et al.³³ também constataram discrepâncias entre investigações com modelos animais, culminando em possíveis dificuldades de comparação e inferência translacional para estudos clínicos.

De modo geral, apesar da glicose configurar o principal agente incitador de secreção de insulina pelas células β pancreáticas, diferentes fatores podem afetar a secreção de insulina, incluindo-se agentes inflamatórios, fármacos, ácidos graxos e aminoácidos, como a arginina³⁴, um dos componentes da estrutura molecular de creatina. O processo de estimulação da insulina pela arginina consiste em seu transporte para o interior de células β pancreáticas, levando à despolarização da membrana, o que induz abertura de canais de cálcio dependentes de voltagem e, consequentemente, estimula a secreção de insulina³⁵. Barbosa et al.³⁶ administraram arginina a ratos durante quatro semanas e os resultados demonstraram uma possível resistência à insulina, sustentada pela alta concentração sérica do hormônio associada a menor taxa de decaimento glicêmico no teste de tolerância à insulina. Em outro estudo, Barbosa et al.³⁷ investigaram a expressão de proteínas envolvidas na sinalização da insulina no músculo esquelético, tecido adiposo e no fígado de ratos suplementados com arginina por quatro semanas. Embora a expressão de subunidades β do

receptor sarcolemal de insulina (IR) não tenha sido afetada, o conteúdo dos substratos do IR (IRS 1/2) e do peptídeo AKT, com localização pós-receptor, mostraram-se reduzidos nos tecidos analisados, indicando prejuízo na sinalização de insulina em localização pós-receptor. Além disso, as células β pancreáticas são também sensíveis à alta concentração de adenosina trifosfato (ATP) e a suplementação com creatina promove um aumento energético na célula aumentando a razão de adenosina trifosfato por adenosina difosfato (ATP/ADP), o que pode estimular o processo de liberação de insulina³⁸.

Sob essas considerações, embora algumas pesquisas experimentais tenham demonstrado que a suplementação com creatina seja capaz de induzir hiperinsulinemia e/ ou hiperglicemia, a maioria dos estudos não mostraram efeitos da intervenção e, inclusive, há relatos de melhora no metabolismo glicêmico. Em contraste, no contexto clínico, os achados são mais homogêneos e têm culminado, em grande parte dos estudos, em melhora do metabolismo de glicose e insulina, principalmente na vigência de protocolos de exercício físico^{25,27,30-32}. Portanto, conforme Pinto et al.³³, deve-se ter cautela ao extrapolar os resultados em modelos animais para área clínica.

Assim sendo, mais estudos são necessários para esclarecer seu efeito no metabolismo de insulina e glicose. Em especial, torna-se necessário que futuras investigações com modelos experimentais se voltem para os efeitos metabólicos e teciduais de diferentes protocolos de suplementação com creatina, em relação à dosagem e tempo de intervenção. Dessa forma, será possível obter-se melhor esclarecimento das semelhanças e diferenças entre respostas de experimentos animais e estudos clínicos.

Conclusão

Enquanto as evidências de experimentos com modelos animais revelam-se conflitantes e sem consenso em relação aos efeitos de suplementações com creatina, os achados clínicos demonstram que essas intervenções não resultam em alterações do metabolismo glicêmico e insulínico.

Referências

- Molinero O, Márquez S. Use of nutritional supplements in sports: risks, knowledge, and behavioural-related factors. *Nutr Hosp*. 2009;24(2):128-34.
- Tejunga R, Clarkson P, Eichner ER, Greenhaff P, Hespel P, Israel R, et al. The physiological and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports*. 2000;32(3):706-17.

3. Gualano B, Grinowitsch C, Seguro A, Lancha A. A suplementação de creatina, prejudica a função renal?. *Rev. Bras Med Esporte.* 2008;14(1):68-73.
4. Gualano B, Acquesta FM, Ugrinowitsch C, Tricoli V, Serrão JC, Lancha AH. Effects of Creatine Supplementation on Strength and Muscle Hypertrophy: Current Concepts. *Rev Bras Med Esporte.* 2010;16(3):219-23.
5. Branch JD. Effect of creatine supplementation on body composition and performance: a meta-analysis. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2003;13(2):198-226.
6. Dempsey RL, Mazzone MF, Meurer LN. Does oral creatine supplementation improve strength? A meta-analysis. *J Fam Pract.* 2002;51(11):945-51.
7. Rooney K, Bryson J, Phuyal J, Denyer G, Caterson I, Thompson C. Creatine supplementation alters insulin secretion and glucose homeostasis in vivo. *Metabolism.* 2002;51(4):518-22.
8. Costallat BL, Miglioli L, Silva PAC, Novo NF, Duarte JLG. Resistência à insulina com a suplementação de creatina em animais de experimentação. *Rev Bras Med Esporte.* 2007;13(1):22-26.
9. Nicastro H, Gualano B, Moraes WM, Salles PV, Luz CR, Santos CA, et al. Effects of creatine supplementation on muscle wasting and glucose homeostasis in rats treated with dexamethasone. *Amino Acids.* 2012;42(5):1695-701.
10. Ferranini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1997;100(5):1166-73.
11. Ferrante RJ, Andreassen OA, Jenkins BG, Dedeoglu A, Kuemmerle S, Kubilus JK, et al. Neuroprotective effects of creatine in a transgenic mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci.* 2000;15;20(12):4389-97.
12. Eijnde BO, Richter EA, Henquin JC, Kiens B, Hespel P. Effect of creatine supplementation on creatine and glycogen content in rat skeletal muscle. *Acta Physiol Scand.* 2001;17(12):169-76.
13. Rooney K, Bryson J, Phuyal J, Denyer G, Caterson I, Thompson C. Creatine supplementation alters insulin secretion and glucose homeostasis in vivo. *Metabolism.* 2002;51(4):518-22.
14. Young JC, Young RE. The effect of creatine supplementation on glucose uptake in rat skeletal muscle. *Life Science.* 2002; 71(15):1731-37.
15. Ceddia RB, Sweeney G. Creatine supplementation increases glucose oxidation and AMPK phosphorylation and reduces lactate production in L6 rat skeletal muscle cells. *J physiology.* 2004;1(555):409-21.
16. Ju J, Smith JL, Oppelt PJ, Fisher JS. Creatine feeding increases GLUT4 expression in rat skeletal muscle. *Am J Physiology Endocrinol Metab.* 2005; 288(2):E347-52.
17. Eijnde BO, Jijakli H, Hespel P, Malaisse WJ. Creatine supplementation increases soleus muscle creatine content and lowers the insulinogenic index in an animal model of inherited type 2 diabetes. *Int J Mol Med.* 2006; 17(6):1077-84.
18. Silva CA, Cancellieri KM. Efeito da suplementação oral com creatina no músculo esquelético de membro imobilizado de ratos. *Rev Bras Nutr Clin.* 2006; 21(1):17-22.
19. Souza RA, Santos RM, Osório RAL, Cogo JC, Júnior ACGP, Martins RABL, et al. Influência da suplementação aguda e crônica de creatina sobre as concentrações sanguíneas de glicose e lactato de ratos Wistar. *Rev. Bras Med Esporte.* 2006;1(6):361-5.
20. Freire TO, Gualano B, Leme MD, Polacow VO, Lancha AHJ. Efeitos da Suplementação de Creatina na Captação de Glicose em Ratos Submetidos ao Exercício Físico. *Rev. Bras Med Esporte.* 2008;14(5):431-5.
21. Caretti A, Bianciardi P, Sala G, Terruzzi C, Lucchina F, Samaja M. Supplementation of creatine and ribose prevents apoptosis in ischemic cardiomyocytes. *Cell Physiol Biochem.* 2010;26(6):831-8.
22. Vaisy M, Szlufcik K, Bock K, Eijnde BO, Proeyen KV, Verbeke K, et al. Exercise-induced, but not creatine-induced, decrease in intramyocellular lipid content improves insulin sensitivity in rats. *J Nutr Biochem.* 2011;22(1):1178-85.
23. Araújo MB, Vieira RC, Moura LP, Ribeiro C, Costa M, Rodrigo AD, et al. O metabolismo de creatina é alterado devido ao modo como é administrada. *Rev. Bras. Nutr. Esportiva.* 2012;6(34):315-24.
24. Júnior RCV, Araújo MC, Júnior MC, Dalia RA, Voltarelli FA. O uso de creatina pico não altera a homeostase glicêmica e diminui a ingestão alimentar de ratos. *Rev. Bras. Nutr. Esportiva.* 2014;8(47):307-15.
25. Eijnde BO, Urso B, Richter EA, Greenhaff PL, Hespel P. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. *Diabetes.* 2001;50(1):18-23.
26. Newman JE, Hargreaves M, Garnham A, Snow RJ. Effect of creatine ingestion on glucose tolerance and insulin sensitivity in men. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(1):69-74.
27. Derave W, Eijnde BO, Verbessem P, Ramaekers M, Leemputte MV, Richter EA, et al. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. *J. Appl. Physiol.* 2003;94(5):1910-6.
28. Van Loon JC, Murphy R, Oosterlaar AM, Cameron-Smith D, Hargreaves M, Wagenmakers et al. Creatine supplementati. on increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. *Clin Sci.* 2004;106(1):99-106.
29. Safdar A, Yardley NJ, Snow R, Melov R, Tarnopolsky MA. Global and targeted gene expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol Genomics.* 2008;32(2):219-28.
30. Gualano B, Novaes RB, Artioli CG, Freire TO, Coelho DF, Scagliusi FB, et al. Effects of creatina supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids.* 2008;34(2):245-50.
31. Gualano B, Painelli VS, Roschel H, Artioli GG, Neves M Jr, Pinto AL, et al. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Med Sci Sports Exerc.* 2011; 43(5):770-8.
32. Alves CR, Ferreira JC, Siqueira-Filho MA, Carvalho CR, Lancha Jr, Gualano B. Creatine - induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for ampk - a? *Amino Acids.* 2012;43(4):1803-7.
33. Pinto CL, Botelho PB, Pimentel GD, Campos-Ferraz PL, Mota JF. Creatine supplementation and glycemic control: a systemic review. *Amino Acids.* 2016,48(9):2103-29.
34. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Rang & Dale's Farmacologia. Rio de Janeiro: Elsevier; 2008.
35. Sener A, Best LC, Yates AP, Kadiata MM, Olivares E, Louchami K, et al. Stimulus-secretion coupling of arginine-induced insulin release: comparison between the cationic amino acid and its methyl ester. *Endocrine.* 2000;13(3):329-40.
36. Barbosa TC, Poyares LL, Machado UF, Nunes MT. Chronic oral administration of arginine induces GH gene expression and insulin resistance. *Life Sci.* 2006;79(15):1444-9.
37. Barbosa TC, Carvalho JEN, Poyares LL, Bordin S, Machado UF, Nunes MT. Potential role of growth hormone in impairment of insulin signaling in skeletal muscle, adipose tissue, and liver of rats chronically treated with arginine. *Endocrinology.* 2009;150(5):2080-6.
38. Matschinsky FM. Banting Lecture 1995: a lesson in metabolic regulation inspired by the glucokinase glucose sensor paradigm. *Diabetes.* 1996;45(2):223-41.