

CREATINA E PRESTAZIONE SPORTIVA

Di Gian Martino Benzi – Emilio Sternieri – Adriana Ceci

SCUOLA DELLO SPORT – CONI

Adattamento a cura di Gerry Cristantielli

La sintesi della creatina avviene a partire dagli aminoacidi **glicina** e **arginina** e mediante la catalisi operata dall'**amidinotransferasi** e la **metiltransferasi**. La creatina viene convertita irreversibilmente e non-enzimaticamente in creatinina e, quindi, escreta nelle urine. Nel muscolo a riposo la creatinchinasi serve a sintetizzare la fosfocreatina dalla creatina a spese dell'**ATP**, mentre durante l'esercizio tale reazione è diretta soprattutto alla sintesi dell'**ATP**.

Nell'uomo la creatina viene parzialmente sintetizzata per via endogena, ma è anche presente nella dieta, venendo derivata principalmente dalla carne, per cui l'apporto dietetico di creatina è estremamente limitato nei soggetti vegetariani. Ne risulta una notevole diminuzione nel tasso di produzione della creatinina.

I supplementi di creatina incrementano la concentrazione totale di questa sostanza nel muscolo scheletrico ed a riposo si ha un aumento della fosfocreatina nelle **fibre di tipo I (rosse – Lente)** e, soprattutto, in quelle **di tipo II (bianche – veloci)**. Durante lo sforzo l'incremento della sintesi dell'**ATP** è una conseguenza della maggior disponibilità di fosfocreatina nelle **fibre tipo II**. Anche se finora in letteratura non è riferita la prova certa di un incremento della prestazione durante lo sforzo di intensità elevata, alla supplementazione di creatina è attribuito un incremento della prestazione, dovuto al miglioramento della rifosforilazione dell'**ADP** ad **ATP**, come conseguenza della maggiore disponibilità di fosfocreatina.

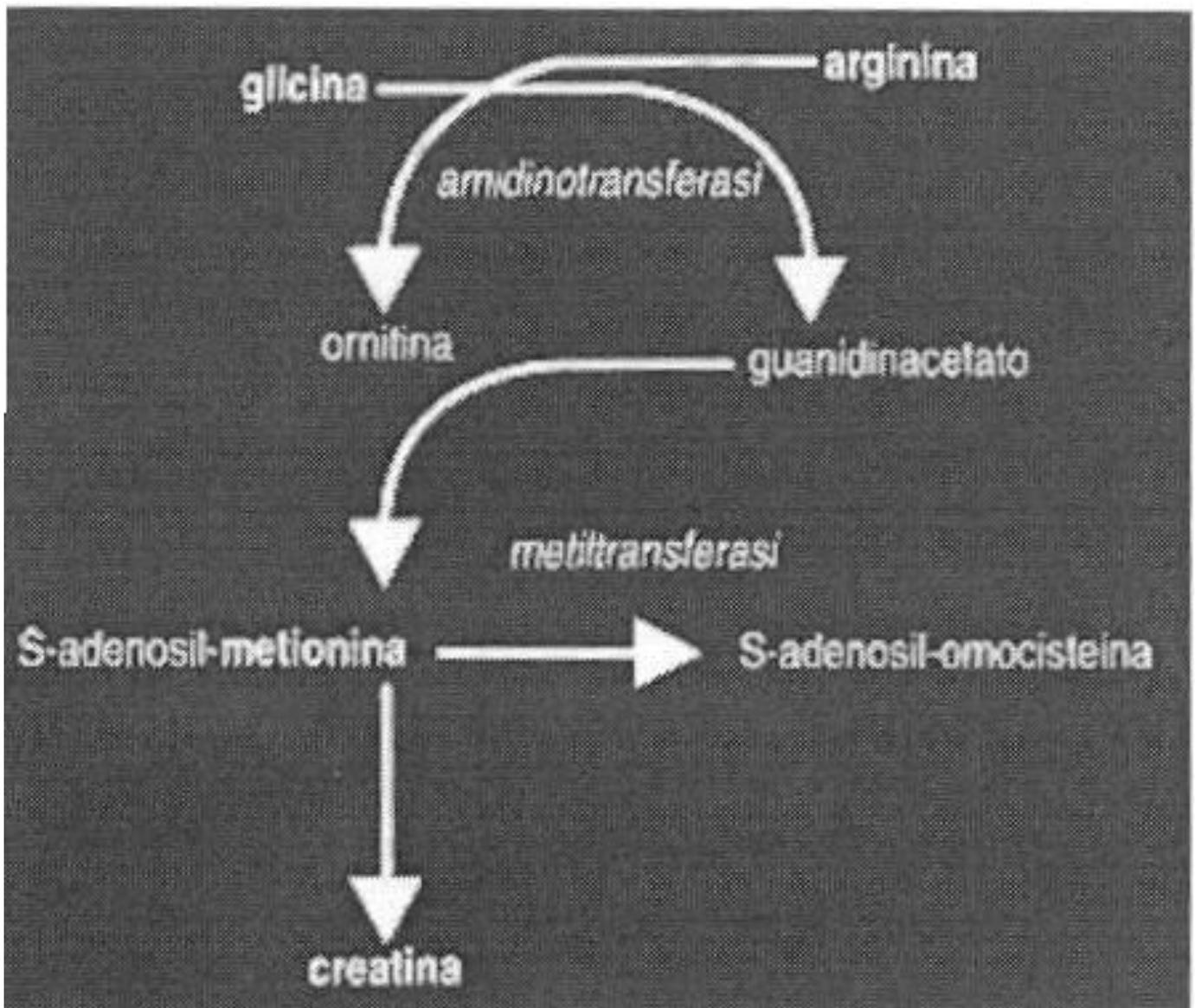
Il circuito **creatina/creatina chinasi/fosfocreatina** è correlato alla funzionalità mitocondriale come un ben organizzato sistema sia di "tamponamento di energia" che di "trasferimento di energia", per attuare il controllo del pool degli adenilati (**ATP/ ADP/ AMP**) e, quindi, consentire un efficiente utilizzo di energia in senso termodinamico. A seconda dei fabbisogni metabolici, una di queste funzioni del suddetto circuito può essere dominante, cioè nelle fast twitch fiber la funzione di tamponamento è predominante rispetto a quella di trasferimento dell'energia.

Negli ultimi anni per i suoi supposti effetti ergogeni la supplementazione della creatina è diventata una pratica ricorrente fra gli atleti di vari sport.

Malgrado ciò il **CIO** non ha introdotto la creatina e la fosfocreatina nelle classi di sostanze proibite. Se si considera che alla Commissione Medica del **CIO** compete ogni decisione in merito ai cambiamenti nell'attuale lista delle sostanze doping, ad essa andrebbe proposto di includere la creatina e la fosfocreatina in tali liste.

Un effetto collaterale attribuito alla supplementazione di creatina è l'aumento del peso corporeo. Un trattamento orale di breve durata con creatina non ha effetti tossici sulla funzione epatica e renale in soggetti sani, ma l'opportunità di una assunzione cronica di creatina deve essere attentamente valutata dal punto di vista medico.

La creatina (**dal greco Kreas = carne**) o metil-glico-ciamina è un componente del metabolismo intermedio che viene formata nel fegato in quantità quasi costante, secondo una reazione che coinvolge gli aminoacidi glicina, arginina e metionina e che viene depositata per circa il 95% nei muscoli.



NOTAZIONI STORICHE SU CREATINA E CREATININA

Già nel 1832 il francese Chevreul aveva riferito della scoperta di un nuovo costituente organico della carne, a cui diede il nome di creatina. Tuttavia, a causa di difficoltà concernenti i metodi di ottenimento della creatina stessa, solo nel 1847 Lieberg fu in grado di confermare che la creatina era un normale costituente della carne. In aggiunta, Lieberg osservò che la carne di volpi selvatiche conteneva una quantità di creatina dieci volte superiore alla concentrazione presente in quella di volpi tenute in cattività, ipotizzando che l'attività motoria comportasse un incremento della concentrazione muscolare di creatina.

Nello stesso periodo Heintz e Pettenkofer evidenziarono nelle urine una sostanza che poi Lieberg confermò essere la creatinina. Sulla base dell'osservazione che l'escrezione urinaria della creatinina era correlata all'entità della massa muscolare, fu ipotizzato che la creatinina fosse un diretto prodotto di metabolizzazione dalla creatina localizzata nei muscoli.

I primi studi sugli effetti dell'assunzione di supplementi di creatina risalgono ai primi anni di questo secolo, utilizzando la sostanza allora estratta dalla carne o dalle urine. Fu notato che non tutta la creatina somministrata all'animale o all'uomo era rintracciabile nelle urine, suggerendo che parte della creatina potesse essere trattenuta nell'organismo a scopi plastici od energetici.

Studi condotti da Folin e Denis nel 1912 e nel 1914 dimostrarono che il contenuto muscolare di creatina poteva essere incrementato fino al **70%** dall'assunzione di supplementi dietetici di creatina.

Nel 1923 Hahn e Meyer stimarono che, per un uomo di **70 Kg**, il contenuto totale di creatina fosse di circa **140 g**, valore simile a quello tutt'oggi considerato come attendibile e pari a **2 g/kg** di peso corporeo.

LA SCOPERTA DELLA CREATINA FOSFORILATA: LA FOSFOCREATINA

Fiske e Subbarow nel 1927 misero in evidenza la presenza nel muscolo di un composto organico della creatina:

la FOSFOCREATINA o CREATINA FOSFATO.

Gli stessi autori osservarono, in studi condotti sull'animale, che i livelli di fosfocreatina diminuivano durante la stimolazione elettrica del muscolo per

poi aumentare nuovamente durante la fase di riposo. Le loro ricerche e quelle di Lundsgaard sulla creatina nella sua forma libera e fosforilata costituirono le basi per la comprensione del metabolismo intermedio della muscolatura scheletrica.

Gli studi circa il ruolo della creatina nel metabolismo muscolare hanno avuto un particolare impulso in campo umano dopo l'introduzione della **TECNICA BIOPTICA** mediante il prelievo di frammenti muscolari, utilizzando uno speciale ago. Tale metodologia di indagine è stata utilizzata per la prima volta nel 1967 nello studio dell'utilizzo e della risintesi dell'**ATP** e della fosfocreatina. Un'altra metodica utilizzata nello studio del metabolismo della creatina è la **RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE** che non richiede interventi cruenti e consente indagini comparative sullo stesso soggetto.

LA SINTESI, LA DEGRADAZIONE INTRAORGANICA E L'ELIMINAZIONE DELLA CREATINA

Come indicato nello schema iniziale, la sintesi della creatina avviene a partire dagli aminoacidi

GLICINA e ARGININA

con il contributo della

S-ADENOSIL-METIONINA

e mediante la catalasi operata da alcuni enzimi

(AMIDINOTRANSFERASI e METILTRANSFERASI)

localizzati a livello epatico, pancreatico e renale.

Nel sangue, la normale concentrazione plasmatica della creatina è compresa fra le **50 e le 100 nmol/litro**. Circa il 95% del contenuto totale della creatina dell'organismo umano è localizzato a livello dei muscoli scheletrici, dove viene incorporata con un meccanismo sodio dipendente.

Per quanto riguarda la metabolizzazione della creatina, in assenza di una sua supplementazione, la molecola viene convertita irreversibilmente e non-enzimaticamente in creatinina e, quindi, escreta nelle urine. In tal caso, il turnover di trasformazione della creatina in creatinina è dell'1,6% al giorno.

Per un uomo di **70 kg**, con un contenuto totale di creatina pari a **120 g**, circa **2 g/die** di creatina vengono metabolizzati in creatinina.

La creatina così biometabolizzata viene rimpiazzata tramite sia la sintesi endogena (a partire da arginina e glicina) che l'apporto esogeno di tipo alimentare. Si stima che l'apporto alimentare medio di creatina per una dieta mista sia di circa **1 g/die**. Un eccesso di apporto alimentare potrebbe, almeno in parte, influenzare la sintesi della creatina con un meccanismo a feedback che tenderebbe a deprimere la sintesi endogena.

La creatina di origine alimentare è contenuta principalmente nella carne, mentre solo tracce sono presenti in alcuni vegetali. Nel caso di una dieta priva di creatina, come avviene ad esempio nei vegetariani, il fabbisogno giornaliero è coperto dalla sola sintesi endogena. In tal caso, l'eliminazione urinaria della creatinina risulta molto limitata.

Per ciò che concerne l'eliminazione della creatina introdotta con gli alimenti o la supplementazione, i dati presenti in letteratura sono discordanti. È stato osservato un aumento dell'escrezione urinaria di creatinina a seguito dell'assunzione di **20 g** di creatina/die per cinque giorni. La sospensione dell'assunzione dei supplementi di creatina era poi seguita dal rapido ritorno alla norma dei valori di creatininuria. Questa osservazione contrasta, tuttavia, con quanto osservato da vari altri autori che rilevano come l'aumento della escrezione urinaria di creatinina sia lieve od anche nullo in caso di incrementata assunzione orale di creatina.

IL RUOLO BIOFISIOLOGICO DELLA CREATINA A LIVELLO MUSCOLARE

L'energia utilizzata dal muscolo scheletrico per la sua contrazione deriva dall'idrolisi dell'adenosina trifosfato (**ATP**) ad adenosina difosfato (**ADP**). La normale funzionalità dei muscoli richiede poi che l'**ATP** sia continuamente risintetizzato, a partire da suoi prodotti di trasformazione.

Durante l'attività motoria di intensità massimale e di breve durata, la disponibilità dinamica di **ATP** è ottenuta quasi esclusivamente a mezzo del processo (anaerobico alattacido) che si realizza mediante la defosforilazione della fosfocreatina, con il conseguente passaggio dell'**ADP** allo stato di **ATP**, atto a liberare energia per la contrazione muscolare, mediante la seguente reazione reversibile pH-dipendente:

creatina chinasi

fosfocreatina + ADP <--> creatina + ATP --> contrazione muscolare

per cui la creatina viene poi rifosforilata durante il periodo di riposo.

In considerazione dell'attività di detto circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina, nel muscolo la concentrazione di fosfocreatina rappresenta un pool di riserva energetica rapidamente utilizzabile per il ripristino del contenuto di **ATP**.

Inoltre, il circuito creatina/creatina chinasi/fostocreatina è connesso con i processi di trasduzione di energia dei mitocondri. Questo comporta che a riposo la trasduzione aerobica mitocondriale può essere la fonte energetica per la fosforilazione della creatina supplementata in eccesso rispetto alla normale assunzione esogena od alla sintesi endogena.

Durante l'attività muscolare intensa e di breve durata, il decremento della forza sviluppata può essere messo in relazione al depauperamento delle riserve muscolari di fosfocreatina, con conseguente rallentamento della velocità di rigenerazione dell'**ATP**. In tale situazione, l'affaticamento muscolare può essere messo in relazione con una riduzione della produzione di **ATP** prevalentemente nelle fibre muscolari di tipo II (fast - twitch fibres), nelle quali le riserve di fosfocreatina vengono rapidamente utilizzate.

LA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA E IL METABOLISMO MUSCOLARE

L'interesse per l'influenza dei supplementi dietetici di creatina sulle differenti prestazioni sportive risulta relativamente recente: tuttavia, a tale proposito numerosi lavori sperimentali sono presenti in letteratura, basati sulle preliminari osservazioni che il contenuto muscolare di creatina può essere aumentato a mezzo della sua somministrazione esogena.

L'ingestione di **5 g** di creatina provoca un incremento dei livelli plasmatici di creatina fino a **500 nmol/litro**, ad un'ora dalla somministrazione. A seguito dell'assunzione di **20-30 g/die** di creatina, il contenuto muscolare di creatina totale può aumentare del 17% e, parallelamente, il contenuto di creatina fosfato risulta incrementato del 7.6%.

Supplementazioni di creatina a dosaggi di **2 g/die** per sei settimane non sembrano modificare il contenuto muscolare di creatina, il rapporto creatina/colina ed il consumo di ossigeno, sia a riposo che dopo opportuno allenamento. Tuttavia, l'assunzione di **2 g/die** di creatina sarebbero sufficienti per mantenere i massimi livelli di creatina muscolare raggiunti dopo l'assunzione di dosi di attacco di **20 g/die** per sei giorni o, alternativamente, di **3 g/giorno** per quattro settimane.

L'incremento del contenuto muscolare di creatina determinato dall'assunzione di supplementi dietetici è, tuttavia, soggetto ad una notevole variabilità interindividuale. In particolare, il 30% della popolazione generale è

caratterizzato da un regime dietetico e da un metabolismo intermedio tali per cui l'assunzione di supplementi dietetici non modifica significativamente le concentrazioni muscolari di creatina, poiché queste sono vicine al livello fisiologico ottimale o massimale.

Numerosi studi hanno valutato gli effetti della supplementazione orale di creatina sulla rigenerazione dell'**ATP** e della forma fosforilata della creatina a livello muscolare

Queste ricerche indicano che supplementi di creatina a dosaggi elevati non alterano i livelli di **ATP** a riposo, ma la incrementata concentrazione di fosfocreatina conseguente alla assunzione di creatina permette di mantenere alte e in evoluzione dinamica le concentrazioni di **ATP** durante uno sforzo di elevata intensità e di breve durata. Ciò dipende dal fatto che il circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina è connesso con la funzionalità mitocondriale e rappresenta il ben organizzato sistema sia di tamponamento di energia che di trasferimento di energia per attuare il controllo del pool degli adenilati (**ATP/ ADP/ AMP**) e, quindi, consentire un efficiente utilizzo di energia in senso termodinamico.

In relazione alle necessità metaboliche, predomina una di queste funzioni del circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina: nelle fibre di tipo II la funzione di "**tamponamento di energia**" è prevalente su quella di "**trasferimento di energia**". Pertanto, a riposo la trasduzione aerobica mitocondriale può essere la fonte energetica per "tamponare" la fosforilazione della creatina supplementata, con conseguente incremento della disponibilità di fosfocreatina da utilizzare durante l'attività muscolare anaerobica.

LA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA E LE PRESTAZIONI SPORTIVE

La creatina in dosaggi elevati (**10-40 g/die**) può determinare un incremento nell'attività contrattile e, quindi, motoria, opponendosi al decremento del rifornimento energetico in corrispondenza di attività ad alta intensità anaerobica. Per tali ragioni, la supplementazione della creatina è diventata una pratica ricorrente fra gli atleti professionisti, dilettanti ed amatori, ma, ciononostante, il **CIO** non ha introdotto la creatina e la fosfocreatina nelle Classi di sostanze proibite.

Pur con la riserva della grande variabilità dei protocolli sperimentali messi in atto, si riscontra una notevole discordanza per quanto riguarda la possibilità di migliorare effettivamente la prestazione degli atleti mediante la supplementazione di creatina.

Infatti, sono descritti effetti nulli nelle prestazioni di potenza e di sprint oppure nelle brevi ripetizioni ad alta intensità nel nuoto, nell'atletica leggera e nelle prove al cicloergometro. Anche le prestazioni di endurance nel nuoto non sembrano essere positivamente modificate.

Di contrapposto alle osservazioni su citate, altri riscontri evidenziano effetti positivi nelle prestazioni di sprint o nelle prestazioni intermittenti ad alta intensità di giocatori di football, di nuotatori juniores, di sprinter e saltatori e di giovani ed attivi soggetti volontari. Vengono, inoltre, descritti effetti positivi anche nelle prestazioni di fondo in giovani volontarie non allenate. Queste contrapposte osservazioni sulle modificazioni indotte dalla supplementazione di creatina nelle prestazioni sportive non devono stupire in quanto analoghe contraddittorie risposte si rilevano dall'esame della letteratura relativa alle variazioni delle performance indotte dall'assunzione di potenti farmaci dopanti, quali sono gli steroidi anabolizzanti.

EFFETTI COLLATERALI E TOSSICI DELLA SUPPLEMENTAZIONE ORALE DI CREATINA

Eventuali comparse di crampi muscolari, intolleranza al caldo, edemi, tensione muscolare, diarrea o addirittura di morti a seguito dell'assunzione di supplementi dietetici di creatina sono segnalate in alcune dichiarazioni e/o riportate nei mass media, ma non compaiono nelle pubblicazioni scientifiche.

Si tratta di osservazioni non controllate, per le quali non sono disponibili delle notizie valide sul piano tecnico, clinico e scientifico. Tuttavia, negli Usa la Food and Drug Administration ha prudenzialmente consigliato ai consumatori di consultare i medici prima di iniziare un'assunzione di creatina, specie se per lunghi periodi di tempo.

In carenza di studi nell'uomo relativi agli eventuali effetti tossici determinati dall'assunzione cronica di creatina, si rileva che l'assunzione acuta o sub-acuta di creatina sembra essere ben tollerata e nel complesso priva di effetti nocivi.

L'aumento del peso corporeo è segnalato come effetto collaterale in ricerche su soggetti utilizzatori di alti dosaggi di creatina (fino a 25 g/die) per periodi di tempo inferiori alle due settimane. Questo effetto collaterale è riportato anche in uno studio clinico condotto su soggetti patologici ai quali sono stati somministrati 1.5 g/die di creatina per un periodo di circa un anno.

Per ciò che concerne una eventuale tossicità della creatina a livello del fegato, non risultano riportate nella letteratura scientifica delle alterazioni negli indici di funzionalità epatica a seguito dell'assunzione di supplementi dietetici di tale sostanza. Un possibile effetto nefrotossico della creatina con proteinuria è stato segnalato in un soggetto affetto da glomerulosclerosi segmentale e, per tale motivo, in terapia da cinque anni con ciclosporina. Lo stesso paziente aveva già mostrato in passato fluttuazioni della proteinuria

per cui risulta molto discutibile la correlazione fra l'assunzione di creatina ed il danno renale. Inoltre, a seguito di differenti osservazioni cliniche, vari Autori concludono che i supplementi orali di creatina assunti per brevi periodi di tempo non hanno effetti nefrotossici.

CONCLUSIONI

La sintesi della creatina avviene a partire dagli aminoacidi glicina e arginina, con il contributo della S-adenosil-metionina e mediante la catalisi operata da alcuni enzimi (amidinotransferasi, metiltransferasi) localizzati a livello epatico pancreatico e renale. Dopo essere stata fosforilata a fosfocreatina, la molecola viene convertita irreversibilmente e non-enzimaticamente in creatinina e, quindi, escreta nelle urine. In tal caso, il turnover della creatina in creatinina è di circa 1.6% al giorno.

La creatina di origine alimentare è contenuta principalmente nella carne, mentre solo tracce sono presenti in alcuni vegetali. Nel caso di una dieta priva di creatina, come avviene ad esempio nei soggetti vegetariani, il fabbisogno giornaliero è coperto dalla sola sintesi endogena e l'eliminazione urinaria della creatinina risulta molto limitata .

*I supplementi di creatina non alterano i livelli di **ATP** a riposo, ma l'incrementata concentrazione di fosfocreatina conseguente alla assunzione di creatina permette di mantenere alte e in evoluzione dinamica le concentrazioni di **ATP** durante uno sforzo di elevata intensità e di breve durata. La fosfocreatina rappresenta, infatti, un pool di riserva energetica rapidamente utilizzabile per il ripristino del contenuto muscolare di **ATP**.*

*Inoltre, il circuito creatina/creatina chinasi/fosfocreatina è correlato alla funzionalità mitocondriale come un ben organizzato sistema sia di tamponamento di energia che di trasferimento di energia, per attuare il controllo del pool degli adenilati (**ATP/ ADP/ AMP**) e, quindi, consentire un efficiente utilizzo di energia in senso termodinamico.*

Pertanto, la trasduzione aerobica mitocondriale a riposo può essere la fonte energetica per tamponare la fosforilazione della

creatina supplementata, con incremento della disponibilità di fosfocreatina da utilizzare durante l'attività muscolare anaerobica.

*Durante l'attività muscolare molto intensa e di breve durata, il decremento della forza sviluppata può essere messo in relazione a depauperamento delle riserve di fosfocreatina e l'affaticamento muscolare può essere correlato ad una riduzione della produzione di **ATP** prevalentemente nelle fibre muscolari di tipo II (fast-twitch fibres), nelle quali le riserve di fosfocreatina vengono rapidamente utilizzate. Per tali ragioni, la supplementazione della creatina è diventata una pratica ricorrente fra gli atleti professionisti, dilettanti ed amatori, ma il **CIO** non ha introdotto la creatina nelle Classi di sostanze proibite.*

Le caratteristiche della creatina indicano che la sua supplementazione negli atleti potrebbe configurarsi come doping in quanto modifica il biochimismo e la bioenergetica muscolare e può, nel contempo, avere effetti anche positivi sulle prestazioni atletiche, soprattutto anaerobiche.

In tal caso sia la creatina che la fosfocreatina devono essere inserite in una apposita e nuova Classe di sostanze proibite che potrebbe intitolarsi "Sostanze ad azione metabolica muscolare".

*Considerando che solo l'inserimento nella lista ufficiale del **CIO** consente alle Autorità sportive di definire come doping la somministrazione o l'assunzione di sostanze attive, una tale iniziativa presuppone che il **CONI** presenti per la creatina e la fosfocreatina una documentata istanza alla Commissione Medica del **CIO** cui compete ogni decisione in merito alla definizione delle liste delle classi di sostanze proibite.*

L'assunzione acuta o sub-acuta di creatina sembra essere ben tollerata e priva di effetti nocivi. In alcune ricerche l'aumento del peso corporeo è segnalato come effetto collaterale, mentre non risultano riportati nella letteratura scientifica dati significativi circa una eventuale epatotossicità e/o nefrotossicità.

Tuttavia risultano indispensabili approfonditi studi nell'uomo relativi sia alla valutazione di eventuali fenomeni a feedback nella sintesi endogena di creatina, sia relativi agli eventuali effetti collaterali e/o tossici determinati dall'assunzione cronica di creatina.