

# Nove spoznaje i kontroverze o suplementaciji kreatinom kod sportaša

---

Rogošić, Roko

Undergraduate thesis / Završni rad

2023

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:425386>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-11**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu**

**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

**Sveučilišni prijediplomski studij Nutricionizam**

**Roko Rogošić**

0058219151

**NOVE SPOZNAJE I KONTROVERZE O  
SUPLEMENTACIJI KREATINOM KOD SPORTAŠA**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Sportska prehrana**

**Mentor: prof. dr. sc. Zvonimir Šatalić**

**Zagreb, 2023.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu  
Prehrambeno-biotehnološki fakultet  
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za poznavanje i kontrolu sirovina i prehrambenih proizvoda  
Laboratorij za znanost o prehrani

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti  
Znanstveno polje: Nutricionizam

**Nove spoznaje i kontroverze o suplementaciji kreatinom kod sportaša**

**Roko Rogošić, 0058219151**

**Sažetak:** Nakon skoro dva stoljeća od otkrića kreatina, i nekoliko desetljeća od početka korištenja ergogenog potencijala, brojna su istraživanja dokazala učinkovitost, točnije, povećanje mišićne mase, snage te poboljšanja sportske izvedbe, ali i sigurnost suplementacije za čovjeka. Posljednjih nekoliko godina u fokus dolaze novi potencijalno korisni učinci suplementacije kreatinom ne nužno povezani sa sportskom izvedbom. Sve naše stanice trebaju energiju, pa tako i naše moždane stanice. S obzirom na sposobnost kreatina da povećava koncentracije fosfokreatina u našem tijelu, on predstavlja potencijalno dobru strategiju za poboljšanje kognitivnih funkcija te tretiranje bolesti živčanog sustava. Uz to, nastoje se poboljšati strategije, a time i iskoristivost suplementacije kreatinom putem novih oblika za konzumaciju, definiranjem optimalnog vremena uzimanja te usporednim unosom određenih nutrijenata. Proveden je pregled određenog broja istraživanja koja se bave ovom tematikom, koja su dala obećavajuće rezultate, ali od budućih istraživanja tek očekujemo definiranje točnih mehanizama djelovanja.

**Ključne riječi:** suplementacija kreatinom, kognitivne funkcije, uvjetno esencijalan

**Rad sadrži:** 38 stranica, 1 sliku, 5 tablica, 47 literaturnih navoda, 0 priloga

**Jezik izvornika:** hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** prof. dr. sc. Zvonimir Šatalić

**Komentor:** /

**Pomoć pri izradi:** /

**Datum obrane:** 1. rujna 2023.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

Undergraduate thesis

University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Nutrition

Department of Food Quality control  
Laboratory for nutrition science

Scientific area: Biotechnical Sciences  
Scientific field: Nutrition

**New knowledge and controversies about creatine supplementation in athletes**

**Roko Rogošić, 0058219151**

**Abstract:** After almost two centuries since the discovery of creatine, and several decades since the beginning of using its ergogenic potential, numerous studies have proven the effectiveness, namely, the increase of muscle mass, strength and improvement of sports performance, as well as safety supplementation for humans. In the last few years, new potentially beneficial effects of creatine supplementation that are not necessarily related to sports performance have come into focus. All our cells need energy, including our brain cells. Considering the ability of creatine to increase the concentration of phosphocreatine in our body, it represents a potentially good strategy for improving cognitive functions and treating diseases of the nervous system. In addition, efforts are being made to improve the strategies, time and usability of creatine supplementation through new forms for consumption, by defining the optimal time of intake and by comparing the intake of certain nutrients. A certain number of studies dealing with this topic have conducted which have produced the expected results, but we are still waiting for future studies to define the exact mechanisms of action.

**Keywords:** creatine supplementation, cognitive functions, conditionally essential

**Thesis contains:** 38 pages, 1 figure, 5 tables, 47 references, 0 supplements

**Original in:** Croatian

Thesis is deposited in printed and electronic form in the Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

**Mentor:** Zvonimir Šatalić, PhD

**Co-mentor:** /

**Technical support and assistance:** /

**Thesis defended:** September 1<sup>st</sup>, 2023.

## Sadržaj

1.UVOD .....	1
2.TEORIJSKI DIO.....	2
2.1. ŠTO JE KREATIN?.....	2
2.2. POČETAK I POVIJEST KORIŠTENJA KREATINA .....	3
2.2.1. PRVA ISTRAŽIVANJA SUPLEMENTACIJE KREATINOM KOD LJUDI	6
2.2.2. PITANJA KOJA SU SE POJAVILA OD 1992. GODINE	8
2.3. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA CENTRALNI ŽIVČANI SUSTAV	16
2.3.1. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA KONCENTRACIJE KREATINA U MOZGU	17
2.3.2. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA KOGNITIVNE (SPOZNAJNE) FUNKCIJE	19
2.3.3. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA OZLJEDU MOZGA, POTRES MOZGA I HIPOKSIJU	21
2.3.4. INTERVENCIJA SUPLEMENTACIJOM KREATINA METODOM “PUNJENJA“ KOD MIGRENE	22
2.4. JE LI KREATIN UVJETNO ESENCIJALAN SPOJ ZA ČOVJEKA? .....	23
2.5. JE LI KREATIN MONOHIDRAT NAJBOLJA OPCIJA ZA SUPLEMENTACIJU? .....	26
2.6. VAŽNOST FAKTORA VREMENA UZIMANJA KREATINA.....	28
3.ZAKLJUČCI.....	32
4.POPIS LITERATURE .....	34

## 1. UVOD

Suplementacija kreatinom već duže vrijeme ima veliku popularnost među profesionalnim sportašima, ali i rekreativcima zbog svojih pozitivnih učinaka na povećanje mišićne mase, poboljšanje fizičke izvedbe te ubrzanje procesa oporavka. Prema svojoj kemijskoj strukturi organski je spoj prirodno prisutan u namirnicima životinjskog podrijetla (npr. 1 kilogram govedine sadrži oko 1 gram kreatina), a sastoji se od triju aminokiselina: glicina, arginina i metionina. U ljudskom tijelu većinski je pohranjen u skeletnim mišićima te naše tijelo ima sposobnost samostalno ga sintetizirati, većinski u jetri, ali i bubrezima te gušterači. Glavna funkcija mu je obnova staničnih rezervi ATP – a, molekula koje su stanični izvori energije, na način da povisuje tjelesne koncentracije fosfokreatina, donora fosfatne skupine u reakciji pretvorbe ADP – a u ATP. Kada bi ga konzumirali isključivo hranom ili se oslanjali na tjelesnu sintezu, ta količina ne bi bila dovoljna za postizanje izraženijih učinaka korisnih za pojedince koje se bave tjelesnom aktivnošću. Zbog navedenog, pribjegava se suplementaciji, najčešće u obliku kristaličnog praha kreatin monohidrata.

Početak dvadesetog stoljeća započele su prve studije na ljudima i dokazi kako suplementacija povisuje koncentracije kreatina u mišićima (Chanutin, 1926). Od tada pa do danas, opravdana je njegova učinkovitost i sigurnost primjene za ljudsko zdravlje, te se područja interesa prebacuju na ostale aspekte ljudskog zdravlja i funkcije ljudskog tijela. U zadnjih desetak godina, preispituje se kako mehanizam obnove energetske rezervi može utjecati na poboljšanje kognitivnih funkcija, tretiranje bolesti mozga i živčanog sustava poput lakših traumatskih ozljeda mozga, migrene, potresa mozga, depresije te Alzheimer – ove bolesti putem povećanja moždanih rezervi kreatina suplementacijom (Roschel i sur., 2021). Uz to, brojna nastojanja postoje ka otkrivanju najadekvatnijih strategija suplementacije, u vidu optimalnih doza, novih oblika suplemenata, vremenu i trajanju uzimanja, ali i kombinacije s drugim nutrijentima.

U ovome radu glavno težište je stavljeno na potonje navedene nove spoznaje i pregled dosadašnje literature koja proučava mehanizme tih učinaka kroz predstavljanje metoda istraživanja, rezultata i donesenih zaključaka, a prvi dio rada dotiče se povijesti, samih početaka i otkrića kreatina i prvih istraživanja na ljudima.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. ŠTO JE KREATIN?

Kreatin (metil - gvanidin – octena kiselina) naše tijelo endogeno proizvodi u jetri i bubrezima reakcijama u koje su uključene aminokiseline arginin, glicin i metionin. Egzogeno, kreatin primarno unosimo putem mesa i/ili kao dodatak prehrani. Suplementacija kreatinom veoma je popularna kod sportaša i osoba koje se bave vježbačkom tjelesnom aktivnošću zbog koristi za povećanje mišićne mase, učinak na izvedbu te oporavak našeg tijela nakon napora (Antonio i sur., 2021). Kreatin je dušični organski spoj koji se nalazi u mišićima te je dostupan u hrani poput crvenog i bijelog mesa, mlijeka, ribe i mekušaca. Tipična dijeta svejeda omogućava unos 1 do 2 g kreatina na dan, iako duljina termičke obrade te vrste izvora utječu na vrijednosti kreatina nakon probave. U tablici 1 navedene su neke namirnice životinjskog podrijetla te njihov sadržaj kreatina. Kao dodatak prehrani nalazi se u obliku kristaličnog praha koji se momentalno otapa u tekućinama i označen je kao kreatin monohidrat ili kao kombinacija s fosforom. Većina kreatina (95 %) pohranjena je u skeletnim mišićima (brza vlakna, tip II): 2/3 u fosforiliranom obliku i 1/3 kao slobodni kreatin. On nam služi kao energetski supstrat za kontrakciju skeletnih mišića. Proizvodnja kreatina usko je regulirana, ravnotežom između sinteze od strane jetrenih enzima odgovornih za finalni korak u sintezi kreatina (metilaciju) i količine kreatinina (dehidro produkta) u krvotoku, što regulira stopu izlučivanja. Stanice koje zahtijevaju velike količine energije koriste kreatin u obliku fosfokreatina. Fosfokreatin služi kao izvor fosfata za proizvodnju adenozin trifosfata (ATP) iz adenozin difosfata (ADP). Stanice skeletnih mišića sadrže dovoljno ATP – a i fosfokreatina za provođenje otprilike 10 sekundi aktivnosti visokog intenziteta; kratkoročna suplementacija kreatinom dovodi do ukupnog povećanja kreatina od 10 % do 30 %, uz povećanje količine fosfokreatina od 10 % do 40 %. Cilj suplementacije kreatinom je povećati količinu fosfokreatina u mišićima u mirovanju, kao i slobodni kreatin, s ciljem odgode umora i time poboljšavajući sportske rezultate (Butts i sur., 2018).

**Tablica 1.** Sadržaj kreatina u nekim namirnicama životinjskog podrijetla (Ostojčić, 2021)

<b>HRANA</b>	<b>SADRŽAJ KREATINA (g/100 g)</b>
<b>janjetina</b>	0,5
<b>piletina</b>	0,4
<b>tuna</b>	0,4
<b>bakalar</b>	0,3
<b>haringa</b>	0,9
<b>losos</b>	0,9
<b>govedina</b>	0,9
<b>svinjetina</b>	0,7
<b>mlijeko</b>	0,02
<b>majčino mlijeko</b>	0,004

## **2.2. POČETAK I POVIJEST KORIŠTENJA KREATINA**

Počeci kreatina, odnosno, nečega što se referira na kreatin sežu u davnu 1832. godinu. Francuski znanstvenik Chevreul otkrio je novi sastojak govedeg čaja i mišićnog tkiva, kojeg je nazvao kreatin prema grčkoj riječi za meso. Nedugo nakon, za vrijeme Viktorijanskog doba, na Britanskom tržištu pojavio se novi prehrambeni proizvod koji je zaintrigirao medicinsku zajednicu, ali i širu javnost. Taj proizvod je nazvan Liebigov mesni ekstrakt prema njemačkom kemičaru Justus-u von Liebig-u koji je potvrdio Chevreul-ove teorije o postojanju kreatina u mesu. Liebig je pretpostavljao da je hrana koja sadrži dušik i proteine odgovorna za izgradnju tkiva, dok hrana koja ne sadrži ove komponente regulira disanje i tjelesnu temperaturu. 1847. preporučio je “racionalni sistem prehrane“ u kojem je naveo upute za izdvajanje i čuvanje sastavnica mesa što je vodilo ka ekstraktu. Ekstrakt je bio gusta, tamno smeđa tekućina sa snažnom aromom govedine. Proizvodio se tako što se čista sirova govedina namakala u vodi nekoliko sati uz dodatak soli i muriatske kiseline što je rezultiralo tekućinom koja se onda



posluživala mlaka. Miješanjem s vodom, odmah je formirao bujon ili temeljac za juhu što je bila zgodna alternativa problematičnom pripremanju “goveđih čajeva“ kod kuće. Oni koji su zastupali ekstrakt uvidjeli su u njemu potencijal za lako - prijenosnu hranu koja bi mogla prehranjivati vojske, štiti mornare od skorbuta i prehrane oskudne mesom, omogućiti imperijalistima da prevezu goveđi ekstrakt u ekvatorijalnu Afriku pa čak i povećati produktivnost radne snage. Također se vjerovalo da je ekstrakt lijek. Mnogo liječnika i ljekarnika su potvrdili da su “goveđi čajevi“ i ekstrakti bili korisni u povratku snage i oporavku pacijenata. Povijest Liebigovog ekstrakta značajna je iz više razloga: za povijest nutricionizma, opisuje debate i otkrića devetnaestog stoljeća o ulozi proteina, soli i peptona. Liebig je također dokazao da je količina kreatina 10 puta veća kod divljih životinja u usporedbi s domaćima pretpostavljajući da fizička aktivnost utječe na količinu kreatina u mesu. Osim Liebigovog ekstrakta, još jedan izvor kreatina bila je urea – preko izolacije kreatinin – cink kloridnih dvostrukih soli , nakon čega je sljedila alkalna konverzija kreatinina u kreatin. Ako se tražio prilično čist materijal, iz perspektive organskih i analitičkih standarda pripreme, kreatin se uzimao iz ekstrakta. Dessaignes (1857) i Liebig (1858) otkrili su da se kreatin može dobiti iz kreatinina u bazičnim otopinama. Kemičari Strecker i Volhard su 1868. opisali gvanidinski oblik kreatina koji je nastajao reakcijom sarkozina s cinamidom u toku nekoliko sati ili dana u amonijačno alkalno vodenom mediju ili u otopinama alkohola. Svi ti neoptimizirani procesi vodili su do brojnih nusprodukata, zbog čega je sljedećih desetljeća i dalje bila efikasnija metoda izoliranje kreatina iz mesnog ekstrakta. U prvoj polovici 20. stoljeća, s porastom znanja o proizvodnji cinamida i ostalih gvanilacijskih reagensa, tehnološka proizvodnja kreatina mogla je biti razjašnjena (Pischel i Gastner, 2007). U tablici 2 kronološki su navedena najvažnija otkrića koja su utjecala na razvoj suplementacije kreatinom kakvu poznajemo danas.

**Tablica 2.** Kronološki slijed najvažnijih otkrića kod suplementacije kreatinom

<b>GODINA</b>	<b>OTKRIĆE</b>	<b>LITERATURA</b>
<b>1832.</b>	Izolacija kreatina iz mišićnog tkiva goveda	Finlay (1992)
<b>1868.</b>	Prvi zapisi o kemijskoj sintezi kreatina reakcijom sarkozina s cinamidom (početak sintetskih puteva proizvodnje)	Pischel i Gastner (2007)
<b>1926.</b>	Početak istraživanja koja su dokazala zadržavanje kreatina u ljudskim mišićima nakon oralnog unosa	Chauntin (1926)
<b>1962.</b>	Početak istraživanja koja su doprinijela razumijevanju i opisivanju uloge kreatina u metabolizmu energije	Wallimann (2007)
<b>1992.</b>	Početak istraživanja koja su dokazala utjecaj kreatina na porast mišićne mase, poboljšanje sportske izvedbe; ali i prvih pitanja o njegovoj učinkovitosti i sigurnosti za zdravlje	Antonio i sur. (2021)
<b>2007.</b>	Početak istraživanja o utjecaju kreatina na kognitivne funkcije i poboljšanje zdravlja centralnog živčanog sustava	McMorris i sur. (2007)

### **2.2.1. PRVA ISTRAŽIVANJA SUPLEMENTACIJE KREATINOM KOD LJUDI**

Jedno od prvih istraživanja vezanih uz konzumaciju kreatina u čovjeka napravljeno je na Sveučilištu Virginia (Chauntin, 1926). U eksperimentu se pokušalo dokazati da kreatin i kreatinin nisu neovisni jedan o drugome u tijelu te je demonstrirano da se velik udio kreatina zadržanog od strane tkiva nakon ingestije pretvara u kreatinin. Dan je i dokaz da bi kreatin mogao biti rezervni izvor proteina. Eksperimentalni period trajao je 22 i 44 dana tokom kojih su dva subjekta unijeli 250 odnosno 340 grama kreatina. Uzorci urina bili su sakupljeni svaka 24 sata te razrijeđeni na isti volumen uz par iznimki. Ukupni dušik mjeren je Kjeldahl - ovom i kreatinin Folin - ovom metodom. Kreatinin cink klorid korišten je kao standard za dokazivanje kreatina i kreatinina. Istraživanje je pokazalo da kod unosa kreatina u tijelo odraslog čovjeka u velikim količinama kroz probavni trakt, definitivno dolazi do njegove pretvorbe u kreatinin. Nije definirano u kolikom postotku se to događa jer reakcija u potpunosti ovisi o ravnoteži nastaloj u aktivnom (živom) tkivu. Nadalje, nije zabilježen porast kreatinina sve dok tijelo nije zadržalo većinu kreatina koju je unijelo. Zbog navedenog, nije neuobičajeno da male količine, koje se nedvojbeno zadržavaju u mišićnim rezervoarima kreatina, nisu nađene u prikupljenom urinu. Nakon unosa malih količina, kreatin se vjerojatno skladišti i metabolizira veoma sporo, poput masti ili glikogena u odgovarajuća mjesta za njegovo odlaganje. Značajnost kreatina u tkivu ostaje nepoznata, iako je prisutan u velikim količinama. Njegovo ponašanje tokom bolesti, mišićne aktivnosti, unosa proteina te posta ukazuje da postoji velika sličnost s metabolizmom proteina. Rezultati ovog eksperimenta sugeriraju kako kreatin na neki način i pod određenim uvjetima može poslužiti u određivanju ravnoteže dušika u organizmu. Mala je vjerojatnost da se velika, ako uopće ikakva količina kreatina pretvara u proteine zbog nastavka izlučivanja kreatinina nakon prestanka unosa kreatina. Za dokazivanje veze između zaliha kreatina i metabolizma proteina potrebna su daljnja istraživanja (Chauntin, 1926).

Sljedećih desetljeća, suplementacija kreatinom bila je popraćena manje značajnim istraživanjima koja nisu donijela novije zaključke. Poznato je da su neki bodybuilderi i dizači utega pribjegavali napitku kojeg se nazivalo "govedi znoj". Dobivao se tako što se kreatin iz mesa ekstrahirao pomoću vruće vodene pare te je bilo poznato među tim sportašima da napitak bogat kreatinom povoljno utječe na mišićni rast i izvedbu. Ozbiljnija, duplo – slijepa i placebo

– kontrolirana istraživanja vezanih uz suplementaciju kreatinom započela su devedesetih godina prošlog stoljeća.

Još jedno istraživanje, koje je vrijedno spomenuti, provedeno na institutu Karolinska u Švedskoj (Harris i sur., 1992). Cilj je bio pokazati kako suplementacija kreatinom utječe na porast koncentracije kreatina u mišićima ljudi. Također, bilo je provjereno dolazi li do povećanog porasta njegove koncentracije u mišićima koji su bili izloženi dodatnom naporu. Sudjelovalo je sedamnaest osoba od kojih je dvanaest uzimalo kreatin bez dodatne fizičke aktivnosti na način da: dvoje je uzimalo 4 obroka od 5 grama kroz 4,5 dana, dvoje kroz sedam, te jedan istu tu dozu kroz 10 dana; i drugu dozu od 6 obroka po 5 grama su četiri osobe uzimali sedam dana te četiri osobe svako drugi dan kroz 21 dan. Preostalih petero sudionika je uz suplementaciju kreatinom uključilo jednosatnu sesiju na sobnom biciklu tokom koje su koristili samo jednu nogu, dok je druga noga, koja se odmarala, služila kao kontrolna. Te osobe su uzimale kreatin prema sljedećem protokolu: 4 obroka od 5 grama tokom 3,5 dana unosio je jedan sudionik (isti prvi sudionik iz grupe koja nije uključila fizičku aktivnost), 6 obroka od 5 grama unosili su tri sudionika u toku četiri, odnosno jedan sudionik u toku sedam dana. Koncentracija kreatina mjerena je u mišiću vastus lateralis (koji je od sudionika izdvojen biopsijom), uzorcima krvi te u urinu. Rezultati su pokazali kako suplementacija kreatin monohidratom s dozom od 5 grama značajno povisuje koncentraciju kreatina u krvnoj plazmi jedan sat nakon konzumacije te ona ostaje visoka kada se jednaka doza primjenjuje svako dva sata. Što se tiče sadržaja kreatina u mišiću, konzumacijom doze od 5 grama, četiri do šest puta na dan, za vrijeme dva ili više dana, također je u velikoj mjeri povećala njegovu koncentraciju. Kod nekih sudionika koncentracija je porasla za 50 % u odnosu na inicijalnu. Najveća apsorpcija u mišić, izmjerena je tokom prva dva dana kod tri subjekta i iznosila je 32% doze koja je konzumirana. Oni su uzimali dozu od 5 grama u 6 obroka, ali su velike postotke (40, 61, 68 %) uklonili putem bubrega u toku prva 3 dana. Također, 20 % i više unesenog kreatina izmjereno je u obliku fosfokreatina. Kod mišića sudionika koji su jednu nogu izložili tjelesnom naporu, izmjerena je povećana koncentracija kreatina u odnosu na kontrolnu nogu koja nije bila pod naporom. Potonje pokazuje povezanost između bolje iskoristivosti suplementacije kreatinom kod osoba koje prakticiraju redovni oblik intenzivne fizičke aktivnosti (Harris i sur., 1992).

## **2.2.2. PITANJA KOJA SU SE POJAVILA OD 1992. godine**

Uzimajući u obzir ogromnu popularnost koju je suplementacija kreatinom zadobila od početka korištenja, zbog brojnih korisnih učinaka na poboljšanje sportske izvedbe, smanjenje trajanja oporavka, učinka na mišićni rast, kako kod profesionalnih sportaša tako i kod rekreativaca, pojavila su se brojna pitanja vezana uz njegovo korištenje. Zbog konstantne kontroverznosti vezane uz suplementaciju kreatinom, znanstvenici iz Internacionalnog društva sportskih nutricionista (Antonio i sur., 2017) su objavili rad u kojem je odgovoreno na najčešća pitanja o učinkovitosti suplementacije kreatinom. U ovom odlomku bit će obuhvaćena ta pitanja koja se referiraju na zdravstvenu sigurnost kada je u pitanju suplementacija kreatinom i način konzumacije te znanstveno utemeljeni odgovori na ista. Također, u tablici 3 sažeto i pregledno su prikazana sva ova pitanja i odgovori.

### **i. Dovodi li kreatin do zadržavanja vode u tijelu?**

Ovaj, već sada i mit o kreatinu, uvriježio se kao opće prihvaćena činjenica iz razloga što su neka prijašnja istraživanja pokazala kako tokom prvih nekoliko dana suplementacije kreatinom, tako što se konzumira 20 grama dnevno (tzv. faza punjenja), dolazi do porasta unutarstanične, izvanstanične te ukupne vode u tijelu. Kreatin je osmotski aktivan spoj što teoretski dovodi do pretpostavke da može povećati zadržavanje vode u tijelu. On se prenosi u mišić iz cirkulacije preko natrij – ovisnog kreatin nosača. S obzirom da transport uključuje natrij, voda će također ući u mišić kako bi se održala unutarstanična osmolalnost. No, zbog aktivnosti natrij – kalij pumpi, mala je vjerojatnost da će unutarstanične koncentracije natrija biti uvelike poremećene kreatinom. Mnoge studije koje su uključivale muškarce koji su se bavili intenzivnom tjelesnom aktivnošću te uz to uzimali kreatin u toku dužeg perioda (5 – 10 tjedana) nisu pokazale porast u ukupnoj količini vode u tijelu. Zaključno, suplementacija kreatinom ne mijenja količinu vode u tijelu (unutar ili vanstaničnu) u odnosu na mišićnu masu za vrijeme dužeg perioda korištenja (Safdar i sur., 2008).

### **ii. Je li kreatin anabolički steroid?**

Anabolički steroidi su sintetski dobiveni oblici testosterona, muškog spolnog hormona koji se proizvodi endogeno i kod muškaraca i kod žena. Testosteron se često povezuje s treningom pod opterećenjem jer potiče povećanje snage i mišićne mase na način da povećava sintezu proteina

u mišićima. Kreatin je zbog svoje mogućnosti da poveća mišićne kapacitete ATP – a (staničnog goriva), a samim time i energiju proizvedenu tokom anaerobnih vježbi što dovodi do veće mišićne snage, većeg broja ponavljanja i samog volumena treninga, često okarakteriziran kao anabolički steroid. Anabolički steroidi su lijekovi, s potpuno drugačijom kemijskom strukturom od one koju ima kreatin koji, zajedno s mnogo ostalih dodataka prehrani, zadovoljava kriterije akta: “The Dietary Supplement Health and Education Act“ iz 1994. Potonje je izdano od strane Američke savezne uprave za lijekove (eng. *United States Food and Drug Administration*, FDA) te definiira i regulira povoljnu proizvodnu praksu dodataka prehrani. Isto tako, ilegalno je posjedovati i prodavati anaboličke steroide bez liječničkog recepta, dok isto za posjedovanje i konzumaciju kreatina nije.

### **iii. Uzrokuje li kreatin oštećenje bubrega ili poremećaj njihove funkcije?**

Nakon više od 20 godina istraživanja koja su pokazala kako suplementacija kreatinom, u preporučenim dozama, ne utječe na zdravlje bubrega, i dalje ostaje drugi najčešći mit koji povezuje dodatke prehrani i bubrege, nakon utjecaja prevelikog unosa proteina na bubrežnu funkciju. U skeletnim mišićima, kreatin i fosfokreatin se neenzimatski prevode u kreatinin koji se prenosi u krv te izlučuje putem urina. Zdravi bubrezi filtriraju kreatinin, bez čega bi se on inače zadržavao u krvi. Za vrijeme suplementacije kreatinom potencijalno dolazi do porasta koncentracija kreatinina u krvi i u urinu (u kojem inače nije prisutan, ali do toga dolazi tokom suplementacije), zbog čega je nastala pretpostavka da ako su bubrezi “prisiljeni“ izlučivati više kreatina i kreatinina nego inače, može doći do oštećenja bubrega i njihove funkcije. Nakon ove pretpostavke provedena su brojna istraživanja koja su pokazala da kod zdravih pojedinaca, koji prakticiraju suplementaciju kreatinom u preporučenim dozama, ne dolazi do oštećenja bubrega ili poremećaja njihove funkcije. Postoji mal broj istraživanja koji su dokazali da suplementacija kreatinom kod određenih pojedinaca uzrokuje poremećaje bubrežne funkcije, ali tome je doprinijela paralelna konzumacija nekih lijekova, prijašnje bubrežne bolesti, uzimanje još nekih dodataka prehrani, ne pridržavanje preporučenih doza te uporaba anaboličkih steroida (Pritchard i Kalra, 1998).

### **iv. Doprinosi li kreatin gubitku kose/ćelavosti?**

U jednom istraživanju praćen je porast dehidro - testosterona (DHT) u serumu studenata igrača rugby – a koji su uzimali kreatin na način da su prvih sedam dana unosili 25 grama na dan te

još četrnaest dana po 5 grama na dan. Rezultati su pokazali kako koncentracije DHT – a bile povećane 56% u toku prvih 7 dana te su ostale 40% iznad normalnih vrijednosti tokom preostalih 14 dana. Važno je napomenuti kako do porasta istog može doći kao posljedica intenzivnog treninga (van der Merwe i sur., 2009). DHT je metabolit testosterona (nastaje uz pomoć enzima 5 – alfa reduktaze) koji se kod muškaraca može vezati na androgene receptore osjetljivih folikula dlaka, uzrokujući da dođe do njihovog skupljanja te opadanja. U istraživanju koje je prethodno bilo opisano, izmjereni slobodni testosteron je ostao unutar normalnih granica što dokazuje da kreatin nije uvelike potaknuo pretvorbu testosterona u DHT. Razlog značajnom porastu DHT – a u ispitanika je to što je on prije suplementacije bio 23% niži u odnosu na placebo grupu u kojoj je još i došlo do smanjenja DHT – a za vrijeme eksperimenta. Iako je suplementacija kreatinom mogla utjecati na aktivnost enzima 5 – alfa reduktaze, a time i na povećanje DHT -a, nije došlo do gubitka kose. Do danas je provedeno još 12 istraživanja o utjecaju suplementacije kreatinom na testosteron. U dva je zabilježen malen, fiziološki beznačajan porast koncentracija testosterona, dok u ostalih deset nije došlo do porasta. U pet od ovih deset, mjeren je DHT te također nije bilo porasta u koncentraciji.

#### **v. Dovodi li kreatin do dehidracije i grčenja mišića?**

Fiziološka pretpostavka koja zastupa mišljenje kako suplementacija kreatinom dovodi do dehidracije i grčenja mišića temelji se na činjenici da je kreatin osmotski aktivna tvar. Primarno se nalazi u skeletnim mišićima te može bitno utječe na raspodjelu tekućine u cijelome tijelu te prvenstveno povećava unutarstanični unos i zadržavanje tekućine osobito tokom kraćeg perioda. U situacijama gubitka tekućine, poput intenzivnog znojenja kod vježbanja ili povišene temperature okoline, veza između unutarstanične tekućine, u teoriji, može biti štetna za termoregulaciju i dovesti do izvanstanične dehidracije, neravnoteže elektrolita, grčenja mišića te ostalih problema koštano – mišićnog sustava izazvanih toplinom. Postoje neki dokazi kako je kod nekih korisnika kreatina suplementacijom došlo do nepovoljnih učinaka. Na primjer, u istraživanju koje je uključilo 219 sportaša, 90 sudionika izjasnilo se kako uzima kreatin, a 34 od njih prijavilo je negativne nuspojave poput grčenja mišića (27 %). Isto tako, u istraživanju provedenom na igračima bejzbola i američkog nogometa (N=52) iz Divizije 1 Nacionalnog sveučilišnog atletskog saveza (NCAA), 25% je prijavilo grčenje mišića, a 13,5% simptome dehidracije. No, u toku tih istraživanja nije bilo praćeno uzimanje ostalih suplemenata te je 91% sudionika prekoračilo preporučenu dnevnu dozu suplementacije od 5 grama. S druge

strane, eksperimentalne i kliničke studije koje su pratile stopu ozljeda na igračima američkog nogometa, također iz divizije 1 (N=72) koji su trenirali u vrućim i vlažnim uvjetima te koji su uzimali kreatin u kontroliranim preporučenim dnevnim dozama pokazali su sljedeće: manje grčeva, manje bolesti povezanih s vrućinom i nižu stopu dehidracije, manju ukočenost mišića, manji broj istegnuća mišića te manji ukupni broj ozljeda u usporedbi s placebo grupom. Broj nekontaktnih ozljeda zglobova, kontaktnih ozljeda, bolesti, propuštenih treninga i broj igrača otpisanih zbog ozljede se nije razlikovao između grupa. Još jedno kliničko istraživanje vrijedno spomena je provedeno na pacijentima na hemodijalizi koji su prijavljivali učestale grčeve. Suplementirani su s 12 grama kreatina 5 minuta prije hemodijalize, te se učestalost grčeva smanjila za 60% (Greenwood i sur., 2000). Konačno, mit da kreatin izaziva grčenje mišića i dovodi do dehidracije, nije potvrđen kroz klinička istraživanja.

#### **vi. Je li kreatin opasan za djecu i adolescente?**

Velika većina dokaza o kratkoročnoj i dugoročnoj sigurnosti suplementacije kreatinom kod odrasle populacije postoji, ali i dalje ostaje pitanje vrijedi li to za djecu i adolescente. Neka pregledna istraživanja pratila su učinkovitost suplementacije kreatinom kod raznih skupina adolescentskih sportaša te nisu zabilježeni nikakvi nepovoljni učinci. No, ta istraživanja nisu koristila specifične markere kliničkog zdravlja te nisu zabilježila djeluju li isti na protokol suplementacije. S druge strane, brojna klinička istraživanja su također pokazala neštetnost kreatina kod ispitanika s određenim dijagnozama. Pa tako, suplementacija kreatinom pokazala je poboljšanje stanja kod djece pacijenata koji su imali sistemski eritemski lupus te nisu zabilježeni nepovoljni učinci na laboratorijske čimbenike, funkciju bubrega i jetre ili upalne markere tokom dvanaest tjedana suplementacije. Nadalje, u jednom istraživanju zabilježeno je značajno poboljšanje stanja kod traumatske ozljede mozga kod djece adolescenata koji su uzimali kreatin 6 mjeseci (Sakellaris i sur., 2006). Ove neurološke dobrobiti mogu imati potencijalu primjenu kod mladih sportaša koji sudjeluju u kontaktnim sportovima, koji predstavljaju rizik od potresa mozga i ostalih posljedica povezanih s istim. Ipak, najveći dokaz o sigurnosti kreatina potječe od njegova GRAS statusa (generally recognized as safe) kojeg prepisuje Američka agencija za hranu i lijekove (FDA). Iako su dojenčad i mala djeca isključena iz obuhvatnosti GRAS statusa, on i dalje vrijedi za populacije starije djece i adolescenata, stoga se suplementacija kreatinom smatra sigurnom za te uzraste.



### **vii. Povećava li kreatin masnu masu tijela?**

Ovaj mit o kreatinu temelji se na tome da suplementacija povećava ukupnu masu tijela. Kratkoročna istraživanja provedena na plivačima, bodybuilder – ima, igračima rugby – a, rekreativno aktivnim ženama, rekreativcima koji su se bavili treningom pod opterećenjem te treningom u intervalima visokog intenziteta, suplementacija kreatinom nije uzrokovala povećanje masne mase tijela. Mnogi bi mogli smatrati kako periodi od osam tjedana ili manje nisu mjerodavni, ali postoje i istraživanja koja su trajala mnogo duže, a pobila su činjenicu da kreatin povećava masnu masu tijela. Istraživanja su uključivala zdrave pojedince koji su uzimali kreatin te su uz to prakticirali trening pod opterećenjem (duplo – slijepa studija u trajanju od 12 tjedana), pojedince starije od 70 godina (12 tjedana), starije žene koje su prakticirale trening pod opterećenjem i one koje ga nisu prakticirale (24 tjedna), starije odrasle osobe od 50 do 71 godinu koji su trenirali pod opterećenjem 3 puta tjedno (32 tjedna), djecu s akutnom limfoblastičnom leukemijom (16 tjedana) te postmenopauzalne žene (2 godine). Kod niti jedne skupine nije zabilježen porast u masnoj masi tijela te je kod grupa koje su prakticirale i trening uz suplementaciju kreatinom, zabilježeno smanjenje masne mase tijela i porast količine čistog mišićnog tkiva i snage (Lobo i sur., 2015).

### **viii. Je li potrebna faza “punjenja“ kreatinom?**

Desetljećima nakon početnih istraživanja u kojima je dokazano kako suplementacija kreatinom povećava njegov sadržaj u mišićima i do 70 %, provedeno je još jedno koje je testiralo i pokazalo kako metoda “punjenja“ kreatinom može dodatno pospješiti povećanje rezervi kreatina u mišićima. To istraživanje bilo je okidač za razmatranje i razvijanje današnjih preporuka o najadekvatnijem načinu suplementacije kreatinom. “Punjenje“ kreatinom definiramo kao suplementaciju kada oralno uzimamo kreatin 5 do 7 dana u dozi od 20 do 25 grama na dan kroz više manjih obroka (npr. 5 grama). Nakon faze punjenja slijedi faza “održavanja“ tokom koje se uzima 3 do 5 grama dnevno. Poslije prvog rada o fazi “punjenja“, spomenutog na početku, provedeni su još brojni koji dokazuju efikasnost iste u smislu povećanja unutar mišićnog kreatina, ali su doveli i do zabune jer su korisnici kreatina počeli smatrati da je to jedini način za postizanje njegovih ergogenih učinaka. Također, niže dnevne doze kod suplementacije kreatinom (npr. 3 – 5 g/dan) je znanstvena literatura opravdala kao učinkovite za povećanje unutar mišićnih rezervi kreatina dovodeći do povećanja mišićne mase, poboljšanje performansi i ubrzanje oporavka. No, iako učinkovite, niže doze dovode do odgode

postizanja maksimalnih količina unutar mišićnih rezervi kreatina. Pa se tako pokazalo kako je akumulacija kreatina u mišić bila podjednaka za sudionike koji su konzumirali kreatin u dozi od 3 grama dnevno tokom 28 dana i za one koji su uzimali 20 grama dnevno za vrijeme 6 dana. Zaključno, primjena metode “punjenja“ omogućava postizanje punog potencijala ergogenog djelovanja kreatina u kraćem vremenu. Ovisno o ciljevima pojedinca, npr. ako sportaš želi maksimizirati djelovanje kreatina u što kraćem vremenu (<30 dana) primjenjivat će metodu “punjenja“, no ako želi postepeno ostvariti isto (>30 dana) primjenit će metodu “održavanja“ i time eventualno izbjeći moguć porast na tjelesnoj masi koji je ponekad nuspojava metode “punjenja“. Stoga, odgovor na pitanje je li faza “punjenja“ nužno potrebna kod suplementacije kreatinom je ne (Hultman i sur., 1996).

#### **ix. Postoje li prednosti korištenja kreatina za starije osobe?**

Sve je više istraživanja koja dokazuju kako suplementacija kreatinom ima terapijsku ulogu u brojnim kliničkim stanjima. Jedno od najobedavajućih stanja koje bi moglo imati koristi od suplementacije kreatinom je sarkopenija povezana sa starošću. Sarkopenija je progresivno stanje gubitka mišićne mase, snage i funkcije koje povećava mogućnost od padova, fraktura, invaliditeta i smrti. Iako je trening pod opterećenjem temelj tretmana sarkopenije, dosadašnji dokazi ukazuju kako suplementacija kreatinom može poboljšati anaboličke uvjete potaknute treningom, što zajednički povoljno utječe na tretiranje sarkopenije. Kako suplementacija kreatinom ima sposobnost povećati rast mišićne mase kod mlađih odraslih osoba, isti učinak može imati i kod starijih odraslih osoba. Istraživanje provedeno na zdravim starijim muškarcima (>50 godina) koji su uzimali kreatin u kombinaciji s treningom pod opterećenjem u periodu od 10 do 12 tjedana, ostvarili su povećanje mineralne gustoće kostiju gornjih udova i smanjenje resorpcije kostiju (Chilibeck i sur., 2005). U konačnici, za postizanje korisnih učinaka suplementacije kreatinom kod starijih odraslih osoba iz kliničke perspektive i perspektive zdravog starenja preporučuje se kombinacija s treningom opterećenja. Potrebna su daljnja istraživanja koja će uključiti fizički slabije populacije s većim brojem sudionika i s dugoročnijim praćenjem utjecaja suplementacije. Isto tako, terapijski potencijal suplementacije kreatinom za kaheksiju, miopatiju, post – operativnu rehabilitaciju, mirovanje u krevetu, ostale bolesti propadanja kosti i mišića te zdravlje mozga zahtijevaju daljnja istraživanja.

#### **x. Utječe li kreatin povoljno samo na trening pod opterećenjem i snagu?**

Iako se primarni pozitivni učinci suplementacije kreatinom vezuju uz sportaše koji se bave treningom pod opterećenjem/snage visokog intenziteta, sve više dokaza ukazuje na njegove dobrobiti u ostalim vrstama fizičke aktivnosti. Na primjer, suplementacija kreatinom u kombinaciji s ugljikohidratima ili ugljikohidratima i proteinima, dokazano povećava skladišne kapacitete glikogena u mišićima nego kod samostalnog uzimanja ugljikohidrata. Pošto je nadopunjavanje zaliha glikogena bitno za ubrzanje oporavka i sprječavanje pretreniranosti za vrijeme perioda intenzivnog treninga, suplementacija glikogenom može biti od koristi sportašima koji troše velike količine glikogena tokom svojih aktivnosti. Dalje, postoje dokazi kako sportaši koji uzimaju kreatin doživljavaju manje ozljeda koštano – mišićnog sustava, brže se oporavljaju od ozljede i imaju manji stupanj mišićne atrofije nakon perioda imobilizacije. Uz to, suplementacija kreatinom (s ili bez glicerola) povećava hiper – hidraciju sportaša i njihovu toleranciju visokih temperatura tokom treninga. Posljedično, manji je rizik od bolesti povezanih s vrućinom kada sportaši treniraju ili se natječu u vrućem i vlažnom okolišu. Konačno, postoje dokazi od životinjskih modela kako suplementacija kreatinom ima neuro – zaštitne učinke i smanjuje ozbiljnost ozljeda leđne moždine, cerebralne ishemije te potresa mozga i ostalih traumatskih ozljeda mozga (Lopez i sur., 2009). Iz svega navedenog postoje brojni pozitivni učinci suplementacije kreatinom za sve vrste sportaša, osim onih ergogenih učinaka na snagu i poboljšanje izvedbe.

#### **xi. Je li kreatin jedino učinkovit za muškarce?**

Žene možda imaju veće unutar mišićne koncentracije kreatina, moguće zbog niže koštane mišićne mase. Potencijalno, veće unutar mišićne rezerve kreatina kod žena mogu pomoći u objašnjavanju istraživanja koja pokazuju smanjen odgovor na suplementaciju. Kao rezultat hormonski potaknutih promjena u endogenoj sintezi kreatina, transportu kreatina i kinetici kreatin kinaze, biodostupnost kreatina u toku različitih perioda ženinog reproduktivnog života varira, time ističući potencijalne pozitivne učinke suplementacije kreatinom. Konkretnije, suplementacija kreatinom može imati važnu ulogu za vrijeme menstrualnog ciklusa, trudnoće, post – porođajno, perimenopauze i postmenopauze. Koncentracija kreatin kinaze je značajno povišena tokom menstruacije, a smanjuje se u toku menstrualnog ciklusa, za vrijeme trudnoće i s godinama. Tokom pred kliničkih istraživanja na životinjama, suplementacija kreatinom u trudnoći pokazala je zaštitni učinak protiv fetalne smrti i oštećenja organa povezanih s

sindromom iznenadne dojenačke smrti. Iako nema istraživanja koja potvrđuju ove učinke na ljudima, suplementacija kreatinom tokom trudnoće može biti sigurna, jeftina prehrambena intervencija za smanjenje prije – i post – porođajnih komplikacija, osobito važna za žene vegetarijanke. Uočeno je kako žene imaju niže koncentracije kreatina u mozgu. Stoga, povećanjem tih koncentracija suplementacijom, možemo utjecati na smanjenje simptoma depresije i traumatske ozljede mozga. Naravno, kao i kod muškaraca, u istraživanjima kod žena koje su uzimale kreatin uz trening pod opterećenjem kao i kod žena koje se bave sportom profesionalno ili rekreativno, ostvareno je povećanje mišićne mase, snage i poboljšanje izvedbe. Također, gomilajuća istraživanja kod postmenopauzalnih žena koje su uzimale kreatin uz trening pod opterećenjem, pokazala su smanjenje gubitka mineralne gustoće kostiju tokom godina, povećanje čiste mišićne mase te snage gornjih i donjih dijelova tijela (Gotshalk i sur., 2008). Zaključno, suplementacija kreatinom ima potencijala biti multifaktorska terapijska intervencija u toku cijelog životnog vijeka žene bez neželjenih posljedica.

**Tablica 3.** Najčešća pitanja i odgovori vezani uz suplementaciju kreatinom (Antonio i sur., 2021)

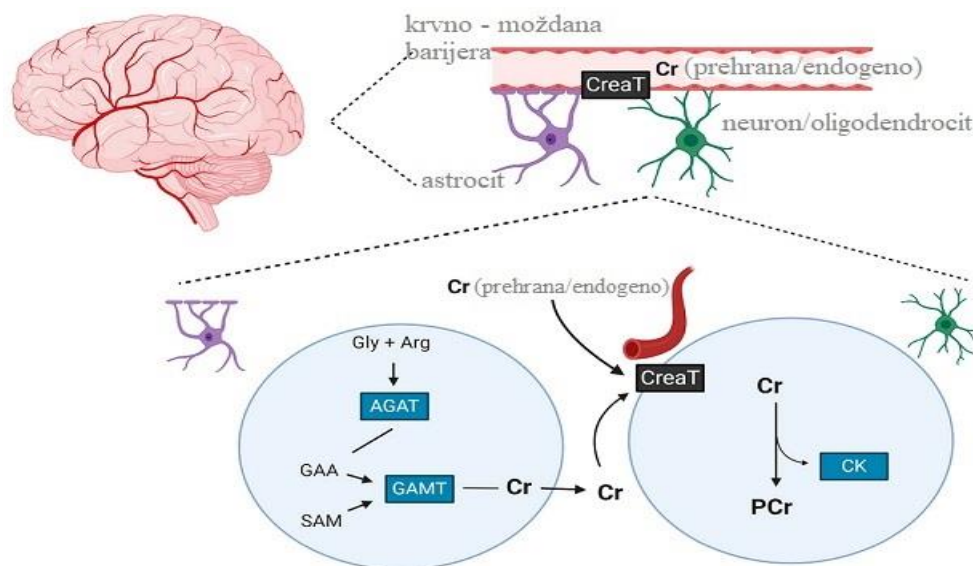
PITANJE	ODGOVOR (DA/NE)
Dovodi li kreatin do zadržavanja vode u tijelu?	NE
Je li kreatin anabolički steroid?	NE
Uzrokuje li kreatin oštećenje bubrega ili poremećaj njihove funkcije?	NE
Doprinosi li kreatin gubitku kose/ćelavosti?	NE
Dovodi li kreatin do dehidracije i grčenja mišića?	NE
Je li kreatin opasan za djecu i adolescente?	NE
Povećava li kreatin masnu masu tijela?	NE
Je li potrebna faza “punjenja“ kreatinom?	NE
Postoje li prednosti korištenja kreatina za starije osobe?	NE
Utječe li kreatin povoljno samo na trening pod opterećenjem i snagu?	NE
Je li kreatin jedino učinkovit za muškarce?	NE

### **2.3. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA CENTRALNI ŽIVČANI SUSTAV**

Postoji uvjerljiv i snažan skup dokaza koji podupiru ergogeno i terapeutsko djelovanje kreatina u mišićima. Osim ovih dobro opisanih učinaka i mehanizama, postoji pozamašna količina literature koja sugerira da bi kreatin mogao biti od koristi za zdravlje mozga. Suplementacija kreatinom potencijalno bi mogla poboljšati kognitivno procesiranje, osobito u stanjima deficita moždanih koncentracija kreatina uzrokovanih akutnim stresorima (npr. tjelovježba, manjak sna) ili kronična i patološka stanja (npr. deficit enzima koji imaju ulogu sinteze kreatina, lakše traumatske ozljede mozga, starenje, Alzheimer – ova bolest, depresija). U ovom tekstu biti će opisani osnovni mehanizmi djelovanja kreatina na moždanu funkciju uz pomoć rada Roschel – a i sur. (2021) koji objedinjuje dosadašnja znanja i opisuje utjecaj suplementacije kreatinom na zdravlje mozga. Već poznat mehanizam djelovanja kreatina uključuje vrlo brzu opskrbu energijom putem prebacivanja N – fosforilne skupine s fosfokreatina na adenozin difosfat (ADP), čime se resintetizira adenozin trifosfat (ATP) koji prenosi energiju iz mitohondrija u citosol. Iako većinu ukupne koncentracije kreatina u tijelu nalazimo u skeletnim mišićima, mozak je također vrlo metabolički aktivno tkivo, zaslužno za otprilike 20 % ukupne energetske potrošnje. Kreatin kinaza glavni je enzim uključen u ATP/kreatin kinaza/fosfokreatin sistem, koji također postoji u mozak – specifičnom izo - obliku. Iz čega se može zaključiti kako kreatin može imati važnu ulogu u osiguravanju energije za centralni živčani sustav. Zapravo, sindromi nedostatka kreatina koji uključuju iscrpljene moždane rezerve kreatina okarakterizirani su značajnim mentalnim i razvojnim poremećajima (npr. mentalne retardacije, poteškoće pri učenju, autizam, napadaji) koji mogu biti djelomično tretirani suplementacijom kreatinom. Kognitivno procesiranje također može biti pod utjecajem metabolizma kreatina, tako što olakšava homeostazu ATP – a za vrijeme brzog ili promjenjivog prometa ATP – a u mozgu koji se događa za vrijeme složenih kognitivnih zadataka, hipoksije, nedostatka sna i nekih neuroloških stanja. Dodatno, suplementacija kreatinom može pomoći kod blagih moždanih trauma koje se, također, povezuju s promjenama u energetske potrebama.

### 2.3.1. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA KONCENTRACIJE KREATINA U MOZGU

Mišići se u ljudskom tijelu isključivo oslanjaju na prehrambeni unos kreatina i njegovu endogenu sintezu u jetri, bubrezima i gušterači, dok mozak može samostalno sintetizirati kreatin. Enzimski sustav potreban za endogenu sintezu kreatina nalazi se u živčanom sustavu. Transporteri kreatina pronađeni su u krvno – moždanoj barijeri, neuronima i oligodendrocitima iz čega zaključujemo kako moždani kreatin ne ovisi većinski o endogenoj sintezi u drugim organima ili prehrambenim izvorima. Isto tako, koncentracije moždanog kreatina vrlo vjerojatno nisu pod utjecajem uobičajenog unosa hranom čemu u prilog ide to što su slične koncentracije fosfokreatina pronađene u vegetarijanaca i svejeda. Također, unutarcerebralna sinteza je ograničena nasljednim poremećajima kreatin – katalizatorske enzimske mašinerije te prehrambenom opskrbom spojevima koji imaju pozitivan utjecaj na moždane koncentracije kreatina (Stockler – Ipsiroglu i sur., 2014).



**Slika 2.** Endogena sinteza kreatina u mozgu i njegov transport kroz krvno – moždanu barijeru (Roschel i sur., 2021)

Cr: kreatin; PCr: fosfokreatin; Gly: glicin; Arg: arginin; AGAT: L-arginin: glicin amidinotransferaza; GAA: gvanidinoacetat; GAMT: gvanidinoacetat metiltransferaza, SAM: S-adenozilmetionin; CreaT: kreatin transporter.

Slika br. 2 prikazuje endogenu sintezu kreatina u mozgu i njegov transport kroz krvno – moždanu barijeru. Na moždani sadržaj kreatina utječu još neki faktori poput starenja iako su slične koncentracije moždanog fosfokreatina pronađene kod zdravih starijih osoba i mlađih pojedinaca. Još neki faktori povezani sa starenjem mogu utjecati na koncentracije kreatina u mozgu poput smanjene moždane ili fizičke aktivnosti, depresije, šizofrenije i napada panike. U odnosu na dostupne i provjerene suplementacijske protokole čiji je cilj povećanje mišićnog kreatina, puno je manje znanja o optimalnim suplementacijskim strategijama za povećanje moždanih koncentracija kreatina. Postoje velike razlike između procijenjenih tehnika za povećanje moždanog kreatina, koje koče istraživanja na ovu temu. Ponajviše zbog razlika u duljini suplementacije i optimalnoj dozi (raspon od 2 do 20 grama na dan kroz 1 do 8 tjedana) te zbog populacijskih osobitosti poput normalnog unosa kreatina prehranom i zdravstvenog statusa. Dodatni otežavajuć faktor je i to što se sadržaj kreatina može razlikovati u različitim regijama mozga. Unatoč tomu, iz dosadašnjih saznanja zaključeno je da postoji mogućnost povećanja koncentracija kreatina i fosfokreatina u mozgu putem suplementacije, iako znatno manje nego što je to povećanje u skeletnim mišićima (otprilike upola manje). Od trenutno provedenih dvanaest istraživanja na ovu temu, devet ih je postiglo značajne rezultate kroz povećanje moždanog kreatina u rasponu od 5 do 10 %. Neka od njih su se fokusirala na pacijentske populacije koje imaju izmijenjen moždani metabolizam energije uključujući žene sa značajnim depresivnim poremećajima, depresijom u kombinaciji s uporabom amfetamina te rezistentnom depresijom uzrokovanom selektivnim inhibitorom preuzimanja serotonina. Ostala su proučavala učinke suplementacije kreatinom na moždane koncentracije kreatina kod zdravih pojedinaca. Nije sasvim jasno iz kojeg razloga je manji broj istraživanja bio neuspješan u povećanju moždanih koncentracija kreatina unatoč korištenju sličnih suplementacijskih protokola, no vrlo vjerojatno su ulogu u tomu imale razlike u početnim koncentracijama moždanog kreatina, procjeni moždanog kreatina, populacijskim karakteristikama i suplementacijskim dozama (Dolan i sur., 2018). Nadalje, faktor da su moždane koncentracije kreatina pod manjim utjecajem egzogenog kreatina u odnosu na skeletne mišiće, teoretski dodatno utječu na slabiji odgovor moždane sinteze kreatina na suplementaciju. Uz ovo, mozak manjka u ekspresiji kreatinskog transportera u astrocitima uključenog u krvno – moždanu barijeru, što ograničava propusnost barijere za cirkulacijski kreatin, posljedično smanjujući učinkovitost suplementacije. Zanimljivo je to što se suplementacija s gvanidin – octenom

kiselinom (GAA), koja je prekursor kreatina, pokazala učinkovitijom u odnosu na ekvimolarnu dozu kreatina, pri povećanju koncentracija moždanog kreatina. Dok se kreatin prenosi specifičnim transporterom (SLC6A8 ili CT1; koji se koriste i za transport GAA), prehrambena GAA može biti unesena u mozak preko dodatnih dostavnih transportera i putova (uključujući SLC6A6, GAT2 i pasivnu difuziju) te biti spremna za metilaciju i pretvorbu u kreatin (Tachikawa i sur., 2011). Iako su ova istraživanja u razvoju, predstavljaju važne početne podatke s obzirom na povezanost činjenica da mozak može samostalno sintetizirati kreatin, ali i te da je otežan prijenos kreatina kroz krvno – moždanu barijeru. U konačnici će navedeno zasigurno potaknuti rad na otkriću novih alternativnih metoda povišenja moždanih koncentracija kreatina.

### **2.3.2. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA KOGNITIVNE (SPOZNAJNE) FUNKCIJE**

Unatoč brojnim uspješnim istraživanjima na ovu temu, razlike među njima koje ne idu u prilog usporedbi rezultata uključuju istraživačke populacije, testiranje kognitivnih funkcija te suplementacijske doze i trajanje suplementacije, ali ipak određeni zaključci se mogu izvući. Važno je to što je učinak kreatina naglašeniji u stresnim stanjima poput hipoksije i nedostatka sna u kombinaciji s tjelovježbom. Unatoč pretpostavkama kako su složeniji ili izazovniji kognitivni procesi podložniji odgovoru na suplementaciju kreatinom (jer i zahtijevaju više energije), nekonstantnost odgovora kognitivnih testova na suplementaciju usporava daljnje zaključke. Navedenom u korist mogu ići razlike u planiranju eksperimenata poput perioda nedostatka sna i intenziteta tjelovježbe (McMorris i sur., 2007). Kod starijih pojedinaca, dosadašnja literatura je nesuglasna o učincima suplementacije kreatinom na kognitivnu funkciju. Neka istraživanja (McMorris i sur., 2007) su pokazala pozitivne učinke suplementacije na kognitivnu funkciju, dok su neka (Alves i sur., 2013) u kombinaciji suplementacije s tjelovježbom ili bez nje, bila neučinkovita. Obe skupine istraživanja su bile ograničene nedostatkom kvalitetne procjene koncentracija moždanog kreatina, iz čega nastaju sumnje kako smanjenje kognitivnog procesiranja povezanog sa starenjem može nastati iz prisutnosti neurodegenerativnih bolesti ili je primijenjeni suplementacijski protokol (namijenjen povećanju mišićnog sadržaja kreatina) bio neučinkovit u znatnom povećanju



moždanih koncentracija fosfokreatina. U novijim istraživanjima zabilježeno je poboljšanje kognitivnih funkcija (i snage stiska ruke) nakon šesnaest – tjednog perioda kombinacije treninga pod opterećenjem i suplementacije kreatinom (5 g/dan) u pilot studiji koja je uključivala starije odrasle osobe. Ovi rezultati su ograničeni nedostatkom kontrolne grupe koja je provodila samo trening opterećenja i nepraćenjem kognitivnih funkcija kontrolne grupe u određenom periodu, što ograničava buduće zaključke o djelotvornosti, isključivo, suplementacije kreatinom na kognitivne funkcije (Smolarek i sur., 2020).

Gotovo činjenično je kako vegetarijanci mogu drugačije reagirati na suplementaciju kreatinom u odnosu na mesoždere. Vezano uz ovu tvrdnju, kognitivne funkcije su se poboljšale suplementacijom s kreatinom kada je bila provedena kod vegetarijanaca. Pa je tako, u jednoj studiji zabilježen bolji učinak suplementacije na poboljšanje pamćenja kod vegetarijanaca u odnosu na svejede. Ono što je važno istaknuti jest nedostatak sudionika u kontrolnoj grupi (u ovo slučaju mesoždera) i činjenica da je razlika u rezultatima između skupina dodatno izražena u korist vegetarijanaca zbog početne slabije kognitivne funkcije svejeda. Dodatno, usporedive koncentracije moždanog kreatina su određene kod mesoždera i kod vegetarijanaca, što potkopava teoriju da bi vegetarijanci trebali bolje reagirati na suplementaciju kreatinom s obzirom na niže početne koncentracije moždanog kreatina u odnosu na mesoždere (Solis i sur., 2013).

Poboljšanje u sposobnostima kognitivnog procesiranja je također vrlo bitno za sportaše. Razni sportovi uključuju motoričke sposobnosti, brzo donošenje odluka, koordinaciju, vrijeme reagiranja i druge kognitivne radnje kao ključ kvalitetne izvedbe. Kako mentalni zamor utječe na ove aspekte, kreatin može imati ergogenu ulogu u ublažavanju mentalnog zamora idući u korist sportskoj izvedbi. U prilog navedenom, kreatin se pokazao učinkovit u ublažavanju posljedica manjka sna na preciznost bacanja lopte kod igrača rugby – ja, dok učinak nije zabilježen kod preciznosti dodavanja nogometaša koji nisu bili pod utjecajem manjka sna. (Cook i sur, 2011). No, u tom istraživanju nisu procijenjene koncentracije moždanog kreatina ispitanika, dovodeći u pitanje vezu između rezultata i promjena u koncentracijama istog. Ipak, neusklađenost rezultata može se djelomično pripisati tomu da je suplementacija kreatinom najučinkovitija tokom vršenja stresnih kognitivnih procesa poput onih koji se događaju zbog nedostatak sna.

Jos dva istraživanja novijeg datuma su se osvrnuli na ovu temu sa zanimljivim rezultatima. Zabilježena su poboljšanja u izvođenju nekih kognitivnih funkcija poslije testa vremenskog

mjerenja brzine na stazi kod polu – profesionalnih brdskih biciklista koji su uzimali kreatin (Borchio i sur., 2020). Napomenuto je kako nije bilo prijašnjih stanja obilježenih smanjenjem kognitivne funkcije poput nedostatka sna, što potencijalno opravdava učinkovitost suplementacije kreatinom u smanjivanju mentalnog zamora i u nestresnim situacijama. Dodatno, u još jednom istraživanju, proučavani su učinci suplementacije kreatinom na mentalni zamor i negativni učinci na psihomotoričke sposobnosti u populaciji nesportaša (Van Cutsem i sur., 2020). Rezultati su pokazali povećanje rezultata Stroop testa (psiho – test u kojem se imenuje boja kojom je napisana riječ, dok sama riječ označava neku drugu boju) tokom 90 minuta te poboljšanje izdrživosti (preko testa snage stiska ruke) prije i poslije Stroop testa. Suplementacija nije negativno utjecala preko mentalnog zamora na psihomotoričke i kognitivne sposobnosti. Unatoč tomu što svi ovi rezultati nagovješćuju potencijalnu ulogu kreatina u tretiranju mentalnog zamora, još treba provjeriti u kojoj mjeri bi to moglo utjecati na specifičnu sportsku izvedbu.

### **2.3.3. UTJECAJ SUPLEMENTACIJE KREATINOM NA OZLJEDU MOZGA, POTRES MOZGA I HIPOKSIJU**

Jedna od značajki traumatskih ozljeda mozga je promjenjivost u potrebama ATP – a zbog smanjenog protoka krvi i hipoksije. Kod lakših traumatskih ozljeda mozga, moždane koncentracije kreatina su smanjene, čineći suplementaciju kreatinom, koja posljedično povećava moždane koncentracije kreatina, potencijalno vrijednom metodom u smanjenju ozbiljnosti ili ubrzanju oporavka od lakših traumatskih ozljeda mozga ili potresa mozga na način da eliminira negativne promjene energetskeg statusa. Trajanje poremećene regulacije metabolizma energije nije točno određeno, ali može trajati tjednima pa čak i godinama. U upitniku provedenom na umirovljenim igračima (40 – 69 godina) Nacionalne lige američkog nogometa (Alosco i sur., 2020.) koji su u toku svoje karijere doživljavali konstantan fizički utjecaj na glavu, i mnogo godina nakon, imali primjedbe na kognitivne i/ili simptome u raspoloženju i ponašanju. U ovoj kohortnoj studiji postojala je povezanost između fizičkih podražaja na glavu i smanjenih koncentracija moždanog kreatina u parijetalnoj bijeloj tvari. Ovo upućuje na to da postoji mogućnost od poremećaja moždanog metabolizma energije kasnije u životu kao posljedica lakših traumatskih ozljeda mozga, ali i ohrabruje pretpostavku

da bi suplementacija kreatinom mogla povoljno utjecati na oporavak, čak i godinama nakon ozljede. Dodatno, uz utjecaj na poremećeni stanični energetskei metabolizam, kreatin može oslabiti ostale značajke traumatskih ozljeda mozga poput poremećaja stanične membrane koji dovodi do priljeva kalcija, oštećenja živaca, mitohondrijske disfunkcije, oksidativnog stresa i upale.

U eksperimentalnom modelu koji je imitirao učinke lakše traumatske ozljede mozga (Turner i sur., 2015) zapaženo je kako je suplementacija uspjela povisiti moždane koncentracije kreatina i poboljšala kognitivno procesiranje kada je kisik uskraćivan. Uz to i životinjski modeli su primjenjivani u istraživanjima učinaka suplementacije kreatinom na traumatsku ozljedu mozga. Zabilježeno je smanjenje oštećenja mozga (Sullivan i sur., 2000) kao posljedica traumatske ozljede mozga u miševa (36 %) i štakora (50 %). Ovi dobri rezultati su uvjerljivi, no kod ljudi dolazi do povećanja moždanih koncentracija kreatina od oko 10 % kao posljedica suplementacije kreatinom što je značajno manje od životinja. Time generalizacija učinaka suplementacije na sveukupnu populaciju ili na sportaše na tretiranje simptoma i posljedica traumatskih ozljeda mozga i dalje ostaje ovisna o rezultatima budućih studija.

#### **2.3.4. INTERVENCIJA SUPLEMENTACIJOM KREATINA METODOM “PUNJENJA“ KOD MIGRENE**

Poremećena ravnoteža u moždanim koncentracijama kreatina zamijećena je u raznim moždanim patološkim stanjima, uključujući naslijeđeni sindrom manjka moždanog kreatina, neurodegenerativne bolesti te moždani udar. Smanjenje moždanog kreatina mijenja energetske potrebe stanica što potencijalno dovodi do oksidativnog stresa i odumiranja neurona što negativno utječe na određene regije mozga (npr. mali mozak, talamus, bijelu tvar, kortikalnu sivu tvar). Obnovom zaliha kreatina putem terapijske suplementacije potencijalno možemo postići poboljšanje kliničkih ishoda kod određenih stanja (npr. Parkinson - ova bolest, Huntington – ova bolest, amitrofska lateralna skleroza, moždani udar). Tretiranje manjka moždanog kreatina oralnom suplementacijom uslijed traumatičnih glavobolja može dovesti do pozitivnih promjena bioloških markera povezanih sa specifičnom neuropatologijom te poboljšati ishode kliničkih studija. Posebno, metoda “punjenja“ kreatinom bi mogla omogućiti održavanje i/ili obnovu potencijala stanične membrane i puferiranje ATP – om, posljedično

smanjujući simptome migrene (npr. glavobolja, vrtoglavica, osjetljivost na svjetlost i zvuk) kod lakših traumatskih ozljeda mozga u dječjoj populaciji. Ovi obećavajući rezultati imaju vrlo veliku mogućnost usmjeriti se i primijeniti na kroničnu migrenu i potvrditi dodatnim istraživanjima o povezanosti moždanih koncentracija kreatina i kliničkih ishoda nakon intervencije suplementacijom kreatina (Niddam i sur., 2020).

Ipak, ostaje nejasno je li egzogeni kreatin postiže klinički značajno povišenje moždanog kreatina u određenim regijama mozga (npr. talamus) kod pacijenata s kroničnom migrenom. Nadalje, upitno je i kako lijekovi za akutnu glavobolju utječu na transport kreatina kroz krvno – moždanu barijeru i je li ometaju apsorpciju oralno unesenog kreatina u probavnom traktu. Najkorišteniji profilaktični lijekovi (poput kalcitonin generiranih peptidnih blokatora) su neefektivni bez prolaska kroz krvno – moždanu barijeru, pa se antagonistički učinak na kreatin više očekuje tokom apsorpcije oralnog kreatina nego u momentu njegova prolaska kroz krvno – moždanu barijeru. Usprkos činjenici potencijalne slabe propusnosti krvno – moždane barijere za kreatin, nekoliko istraživanja je dokazalo kako “punjenje“ kreatinom (20 g/dan) može rezultirati u povišenju moždanih koncentracija kreatina zdravih ljudi, što budi entuzijazam za uspješnost ove metode kod tretiranja pacijenata s kroničnom migrenom. Važno je naglasiti kako je su doze oralnog kreatina u dosadašnjim istraživanjima, moguće, bile preniske, time ograničavajući kapacitet povećanja moždanih koncentracija kreatina što koči terapijski potencijal u neurologiji. Stoga, buduća istraživanja se moraju usmjeriti na pronalaženje boljih alternativa u pogledu primjenjivanih doza kreatina i puteva kojima se unosi u tijelo (Avgerinos i sur., 2018).

#### **2.4. JE LI KREATIN UVJETNO ESENCIJALAN SPOJ ZA ČOVJEKA?**

Esencijalni nutrijent je tvar koja osigurava strukturne i/ili funkcionalne komponente ljudskom tijelu i ne može se sintetizirati endogeno, time se unosi hranom. Zapravo, ljudski organizam može sintetizirati razne esencijalne nutrijente, ali u količini koja je nedovoljna da zadovolji povećane potrebe za tim nutrijentima u određenim uvjetima poput: neonatalnog razvoja, kataboličkog stresa, ograničenog prehranbenog unosa ili kod određenih bolesti. Takve nutrijente najčešće nazivamo uvjetno esencijalnim ili neophodnim (npr. kolin, arginin). U daljnjem tekstu, uz pomoć članka na ovu temu (Ostojić i Forbes, 2022) bit će razmatrana pretpostavka kako je kreatin, neproteinogeni derivat aminokiseline, uvjetno esencijalan

nutrijent za ljudski rod.

Kao što smo već spomenuli u dosadašnjem tekstu, kreatin se proizvodi endogeno u ljudskoj jetri, bubrezima i gušterači te je prirodno prisutan u hrani životinjskog porijekla, a služi kao intermedijer u prijenosu energije obnavljajući izvor energije – ATP. Posljedično, kreatin je manjkav nutrijent u organima s visokom energetsom potrošnjom. 95 % ljudskih zaliha kreatina nalazi se u skeletnim mišićima, a preostalih 5 % u mozgu, jetri, bubrezima i testisima. Prosječna količina ukupno pohranjenog kreatina u tijelu je oko 120 grama, dok je postotak potrošnje otprilike 1,7 % ukupnih tjelesnih zaliha. Kako bi nadoknadila gubitke, prosječna osoba treba oko 2 grama kreatina na dan, od čega se pola sintetizira samostalno u tijelu, a druga polovica se unosi hranom. Do sada se smatralo kako se potrošnja kreatina može nadoknaditi isključivo endogenom sintezom i zadovoljiti ljudske potrebe, ali u određenim okolnostima to nije tako.

Teoretski, biljke ne sadrže kreatin, iz čega proizlazi kako bi osobe koje jedu hranu isključivo biljnog porijekla trebale osigurati potreban kreatin samo putem endogene sinteze. Prijašnja istraživanja su utvrdila kako vegani koji ne unose kreatin prehranom imaju povećanu endogenu sintezu istog, ali koncentracije kreatina u krvotoku i skeletnim mišićima ostaju niže od očekivanog (Balestrino i Adriano, 2019). Kako bi povratili adekvatne koncentracije kreatina u tijelu, vegani i vegetarijanci trebaju egzogeni unos kreatina, što će rezultirati povećanjem koncentracija kreatina u tijelu nakon suplementacije unatoč nižim početnim vrijednostima. Uzimajući rečeno u obzir, kreatin bi se u ovim populacijama trebao uzimati putem vanjskih izvora kako bi se održala dobra homeostatska ravnoteža, što ga potencijalno čini uvjetno esencijalnim za njih. Uz ovo, i dalje ostaje pitanje koliko se tjelesnih neto zahtjeva za kreatinom može zadovoljiti endogenom sintezom u najboljem slučaju. Neki proračuni provedeni kod hranjenja kokošiju pretpostavljaju kako se maksimalno 2/3 ljudskih potreba za kreatinom mogu zadovoljiti bez unosa hranom, dok se preostala 1/3 (otprilike 0,67 g za prosječnog čovjeka) mora unijeti prehranom. Stoga, prehrana isključivo biljnog porijekla predstavlja neizbježan rizik od nedostatka kreatina ukoliko nije upotpunjena egzogenim unosom.

Osim kod vegetarijanaca, prehrambeni kreatin je neophodan u raznim zdravstvenim stanjima koje karakterizira poremećena ili smanjena endogena proizvodnja kreatina. Na primjer, djeca sa sindromom nedostatka kreatina – grupa nasljednih metaboličkih poremećaja s oštećenim sustavom sinteze i transporta kreatina, ovisi isključivo o suplementaciji (Clark, 2015). Nadalje, kreatin bi se trebao smatrati uvjetno esencijalnim i kod bubrežnih bolesti. Kronična bolest

bubrega, ovisna o dijalizi, ometa endogenu sintezu kreatina te izaziva spontani gubitak putem dijalizata, dovodeći do negativne ravnoteže kreatina koja se mora nadoknaditi prehranbenim unosom. U jednom istraživanju pretpostavljeno je kako su prijevremeno rođena djeca izložena većem riziku od neadekvatne opskrbe kreatinom zbog nedovoljno razvijene mašinerije za sintezu kreatina. Time više ovise o unosu prehranom i suplementaciji u postnatalnom životu (Muccini, 2021).

Isto tako, zabilježeno je kako je nizak unos kreatina prehranom povezan s različitim nepovoljnim zdravstvenim ishodima u većem dijelu populacije, uključujući: niži rast kod djece i adolescenata, veći rizik od depresije kod starijih osoba te smanjene kognitivne funkcije kod starijih osoba (Korovljević, 2021). Nedostatak kreatina i dalje ostaje kontroverzan entitet sa zbunjujućom karakterizacijom i dijagnozom, iako nedostatak povlači sa sobom neke karakteristike poput niskih razina dostupne energije zbog njegove uloge u energetske metabolizmu. Smatrajući ga ne toliko bitnim za ljudsko zdravlje, status kreatina ne mjeri se rutinski kod zdravih ljudi. Koncentracije u serumu iznose otprilike od 0,2 do 0,6 mg/dL kod muškaraca, a kod žena od 0,6 do 1,0 mg/dL. Kod pojedinaca čija je prehrana okarakterizirana ograničenim unosom namirnica bogatih kreatinom, serumske koncentracije kreatina mogu se spustiti ispod 66 %, što se može uzeti kao polazišna točka za procjenjivanje neoptimalnog statusa kreatina. Pošto je nizak unos kreatina prehranom i suplementacijom zamijećen kod gotovo 42,8 % ispitivane populacije, uvjetna esencijalnost kreatina sve se više uzima u obzir te će primjena nutritivnih intervencija biti sve češća (Ostojić, 2018). No, valja naglasiti još neke stvari prije nego se kreatin oslovi kao neophodan nutrijent. Prehrambene preporuke o unosu kreatina, koje ovise o životnoj dobi, spolu, količini kreatina u prehrani, kapacitetu endogene sinteze i transporta, nisu dovoljno razvijene ni definirane. Primjera radi, kreatin se sintetizira iz L – arginina i glicina u dvostupanjskoj reakciji koja ujedno zahtjeva i metionin. Ovisno o količini ovih aminokiselina u našoj prehrani, one mogu značajno utjecati na količinu kreatina koju osoba treba, ali ipak se ne uzimaju u obzir pri određivanju egzogenog unosa. Nadalje, ne postoje informacije o točnom sadržaju kreatina u pojedinoj hrani kao ni informacije o njegovoj biodostupnosti, niti se mogu pronaći u bazama podataka o nutritivnom sastavu namirnica kao što je npr. američki FoodData Central. Također, podaci o unosu i statusu kreatina kod većeg dijela populacije su oskudni, moguće i zbog uobičajene prakse da se status kreatina ne utvrđuje dovoljno preciznim metodama. U konačnici, ali jednako važno, ograničena je količina informacija o riziku pretjeranog unosa kreatina na zdravlje, kao i o klinički važnim

interakcijama s nekim lijekovima.

## **2.5. JE LI KREATIN MONOHIDRAT NAJBOLJA OPCIJA ZA SUPLEMENTACIJU?**

Prah kreatin monohidrata najdugotrajnije je istraživan i najčešće korišten oblik kreatina koji se koristi kao dodatak prehrani još od '90 – ih godina prošloga stoljeća. Sadrži 87,9 % kreatina što je najviše u odnosu na druge dostupne oblike, ako izuzmemo anhidrid kreatina koji je 100 % - tan. Kreatin monohidrat korišten je u prvim istraživanjima o djelotvornosti i sigurnosti istog kao dodatka prehrani, u svrhu određivanja biodostupnosti, definiranju adekvatnih doza uzimanja te procjenu utjecaja oralnog unosa na koncentracije kreatina u krvi i u mišićima. Ujedno se u tim istraživanjima i pokazala njegova učinkovitost pri oralnoj primjeni (u dozi od 3 do 5 g/dan), povećavajući koncentracije kreatina u krvi 3 – 4 sata nakon ingestije i time olakšavajući apsorpciju u tkiva uz pomoć difuzije i kreatinskih transportera. Nadalje, utvrđeno je kako se otprilike 99 % oralno unesenog kreatina apsorbira u tkiva ili se izluči putem urina u obliku kreatinina putem normalnih probavnih procesa. Već spomenuti pozitivni učinci kreatina postignuti fazom punjenja (npr. konzumiranje 5 grama, 4 puta dnevno tokom 5 – 7 dana) na povećanje unutar mišićnih kreatinskih kapaciteta od 20 do 40 %, poboljšanje izvedbi za vrijeme treninga od 5 do 10 %, povećanje mišićne mase i kondicije, pripisuje se suplementaciji kreatin monohidratom (Kerksick i sur., 2018).

Unatoč već poznatoj učinkovitosti, sigurnosti i niskoj cijeni kreatin monohidrata, brojni različiti oblici kreatina se promoviraju kao djelotvorniji, s navodno, puno manje neželjenih učinaka. Posljedično, javile su se sumnje u učinkovitost i sigurnost kreatin monohidrata uz snažno marketinško promoviranje drugih oblika suplemenata kreatina (npr. kreatinske soli, kompleksi kreatina i drugih nutrijenata, kreatin dipeptidi itd.) kao bolje opcije u odnosu na monohidratni oblik. Ipak, dosada nije objavljen nijedan recenzirani rad koji dokazuje kako unos jednakih količina kreatinskih soli, kreatin etil estera, puferiranog kreatina, kreatin nitrata, kreatin dipeptida ili mikro – količina kreatina iz kreatinskih seruma i napitaka (25 – 50 mg) povisuje koncentracije kreatina u mišićima jednako učinkovito kao kreatin monohidrat. Štoviše, većina istraživanja je pokazala kako spomenuti drugi oblici kreatina imaju slabiji fiziološki učinak, u odnosu na kreatin monohidrat, na povećanje unutar mišićnih zaliha kreatina i/ili učinak tokom fizičke izvedbe. Zapravo, većina učinaka na poboljšanje izvedbe kod ovih

oblika se prepisuje ostalim nutrijentima na koje je kreatin vezan ili koji se nalaze u sastavu suplementa. Rečeno ima smisla jer ti oblici sadrže manje kreatina po gramu suplementa u odnosu na kreatin monohidrat (Jager i sur., 2011), što vidimo i u tablici 4. Dodatno, u tablici 5 prikazani su udjeli različitih oblika suplemenata kreatina dostupnih na hrvatskom tržištu u trgovini za sportsku prehranu i opremu “Polleo sport“.

**Tablica 4.** Sadržaj kreatina u različitim oblicima suplemenata kreatina u odnosu na kreatin monohidrat (Jager i sur., 2011)

OBLIK SUPLEMENTA	SADRŽAJ KREATINA (%)	RAZLIKA U ODNOSU NA MONOHIDRAT (%)
Kreatin anhidrid	100,00	+13,8
Kreatin monohidrat	87,9	0
Kreatin etil ester	82,4	-6,3
Kreatin malat (3:1)	74,7	-15,0
Kreatin metil ester HCl	72,2	-17,9
Kreatin citrat (3:1)	66	-24,9
Kreatin malat (2:1)	66	-24,9
Kreatin piruvat	60	-31,7
Kreatin $\alpha$ – amino butirat	56,2	-36,0
Kreatin $\alpha$ - ketoglutarat	53,8	-38,8
Natrij kreatin fosfat	51,4	-41,5
Kreatin taurinat	51,4	-41,6

**Tablica 5.** Udio različitih oblika suplemenata kreatin monohidrata dostupnih u trgovini “Polleo sport“ (na web – shop – u utvrđen je ukupan broj različitih proizvoda kreatina (N=53), zatim izračunat udio pojedinog oblika u ukupnoj ponudi)

OBLIK SUPLEMENTA	UDIO (%)
Kreatin monohidrat (prah)	64



Kreatin monohidrat (kapsule)	13
Kreatin anhidrid (prah)	4
Kreatin malat (3:1) (prah)	2
Kreatin malat (3:1) (kapsule)	2
Puferirani kreatin monohidrat (kapsule)	4
Mješavina različitih oblika kreatina	8

**Tablica 5.** Postotak različitih oblika suplemenata kreatin monohidrata dostupnih u trgovini “Polleo sport“ (na web – shop – u utvrđen je ukupan broj različitih proizvoda kreatina (N=53), zatim izračunat udio pojedinog oblika u ukupnoj ponudi)

- nastavak

Kreatin hidroklorid (kapsule)	2
Kreatin etil ester (kapsule)	2

## 2.6. VAŽNOST FAKTORA VREMENA UZIMANJA KREATINA

Temeljeno na reakciji povećanja hiperemije (lokalna prepunjenost krvnih žila, organa ili tkiva krvlju) skeletnih mišića i kinetike transporta kreatina na mišićne kontrakcije, postoje pretpostavke kako bi suplementiranje kreatinom u relativno bliskom vremenu prije ili poslije treninga pod opterećenjem, mogla biti dobra strategija za dodatno povećanje mišićne mase i poboljšanje performansi kao posljedica uzimanja kreatina. U ovom odlomku bit će opisani mehanizmi na kojima se temelje navedene pretpostavke uz pomoć rada objavljenog u časopisu “Frontiers“ (Candow i sur., 2022).

Prvi od mehanizama pretpostavlja kako hiperemija potaknuta tjelovježbom potiče transport kreatina do skeletnih mišića, čime poboljšava apsorpciju i zadržavanje u mišiću. Unatoč jednostavnosti i logičnosti ovog koncepta, povezivanje ovih događaja mora uskladiti vrijeme potrebno za probavu kreatina, njegovu apsorpciju i dostizanje maksimalnih koncentracija u plazmi, s veličinom i trajanjem hiperemije. Maksimalne koncentracije u plazmi, nakon

suplementacije kreatinom (5g/dan), obično se dostižu za manje od 2 sata nakon unosa i ostaju visoke u cirkulaciji oko četiri sata. Iako tjelovježba potiče porast cirkulacije, jačina i trajanje ovog mehanizma ovisi o tipu tjelovježbe, volumenu i intenzitetu. Nadalje, protok krvi se vraća vrijednostima u stanju mirovanja kroz 30 minuta od tjelovježbe. Uzimajući u obzir poboljšanje prilagodbi na trening u vremenu trajanja uobičajene sesije (oko 70 min), unos kreatina prije treninga bi, teoretski, bio pogodan za iskorištavanje protoka krvi potaknutog vježbanjem za povećanje koncentracije kreatina u krvi, u odnosu na unos poslije treninga. U prilog ovome ide i potencijalna slabija probava i apsorpcija kreatina tokom i nakon tjelovežbe zbog slabije cirkulacije u crijevima uzrokovane hiperemijom koja nastaje kao posljedica vježbanja (Perko i sur., 1998).

Sljedeći mehanizam temelji se na tome da tjelovježba također utječe na modulaciju aktivnosti natrij - kalij pumpi. Iz razloga što se transport kreatina vrši protivno natrij - ovisnom gradijentu (preko natrij – kreatin transportnog sistema), tjelovježbom potaknuta regulacija natrij - kalij pumpi u skeletnim mišićima može doprinijeti transportu i akumulaciji kreatina u mišiću. Slično učincima hiperemije, suplementacija kreatinom prije tjelovježbe i povišene koncentracije u cirkulaciji doprinose maksimalnoj aktivnosti natrij - kalij pumpi tokom tjelovježbe koja može trajati dug period. Na temelju navedenog mehanizma, vrlo vjerojatno se i suplementacija kreatinom poslije treninga očituje sličnim pozitivnim učincima za mišiće. Sve ovo, ali i brojni drugi dokazi upućuju na to da tjelovježba povoljno utječe na regulaciju aktivnosti natrij - kalij pumpi, odnosno da ona sama po sebi može biti ključ za povećanje mišićnih zaliha kreatina (Hollooszy, 2005). Stoga, unos kreatina neposredno prije ili poslije treninga bi mogao biti idealan. Navedeno i potvrđuje istraživanje Harrisa i sur. (1992), koje je već opisano u ovome radu.

Pretpostavlja se kako se kinetika transporta kreatina u ljudskom tijelu može mijenjati ako se usporedno unosi inzulin. U istraživanju Steenge - a i sur. (1998) sedmorici muškaraca dane su različite doze inzulina putem infuzije. Inzulin je pospješio akumulaciju kreatina, ali samo kada je kreatin bio konzumiran u visokim fiziološkim koncentracijama. Nadalje, praćena je cirkulacija krvi za vrijeme eksperimenta i zaključeno je kako je pojačana akumulacija kreatina povezana s inzulin – posredovanim učinkom na mišićnu kinetiku kreatina. Također, inzulin isto može povećati aktivnost natrij - kalij pumpi, što će onda teoretski povećati transport kreatina kao što smo spomenuli ranije. Nadovezujući se na učinke inzulina, serija istraživanja je pokazala kako unos ugljikohidrata usporedno s kreatinom pospješuje akumulaciju kreatina

(oko 60 %) u odnosu na to kada se kreatin uzima samostalno. Slično, u istraživanju Pittas – a i sur. (2010) utvrđeno je kako manja doza proteina pomiješana s ugljikohidratima (14 g hidrolizata proteina, 7 g leucina, 7 g fenilalanina i 57 g dekstroze) unesena s kreatinom (5 g) povećava zadržavanje kreatina u cijelom tijelu tokom 24 sata u usporedbi s dozom koja je sadržavala 95 grama ugljikohidrata. Iako, u tom istraživanju nije utvrđivana apsorpcija u mišićno tkivo. Zaključno, kreatin unesen u kombinaciji s ugljikohidratima i/ili kombinacijom ugljikohidrata i proteina može povećati zalihe i zadržavanje kreatina u cijelom tijelu za vrijeme kraćeg perioda te dodatni pozitivni učinci povezani s vremenom uzimanja mogu djelomice ovisiti o usporednom unosu drugih nutrijenata.

Sljedeće, kofein (1,3,7 – trimetil ksantin) je uobičajen sastojak proizvoda koji sadrže više različitih tvari uključujući kreatin. Postoji potencijalni međusobni učinak ometanja pri unosu ova dva spoja, moguće zbog gastrointestinalnih smetnji koje se javljaju pri unosu kofeina, a koje ometaju apsorpciju kreatina ili zbog suprotnih učinaka na kinetiku kalcija u sarkoplazmatskom retikulumu. Vandenberghe i sur. (1996) su testirali učinke punjenja kreatinom (0,5 g/kg/dan) s i bez kofeina (5 mg/kg/dan), na mišićne koncentracije fosfokreatina i tjelesnu izvedbu. Učinak kreatina da pojača izometrijske kontrakcije mišića potpuno je bio eliminiran usporednim unosom kofeina. Ipak, nije bilo razlika u povećanju mišićnog sadržaja fosfokreatina (kreatin = 4,3 %; kreatin + kofein = 5,6 %), što doista upućuje na to da se međusobni utjecaj temelji na kinetici kalcija. Još neka istraživanja su pokazala kako usporedan unos kofeina i kreatina nije remetio utjecaj kreatina na povećanje mišićne mase, snage i izdržljivosti te možemo zaključiti kako postoji mogućnost da kofein omete neke ergogene učinke kreatina, ali ne drastično. Kako bi izbjegli potencijalnu interferenciju, najbolje je kreatin unositi neposredno prije ili poslije treninga jer će tada njegova akumulacija i transport u tkiva biti najizraženiji.

Na kraju, kako bi stvarno odredili postoji li optimalno vrijeme, u odnosu na trening, za konzumaciju kreatina potrebno je provesti daljnja istraživanja koja će usporediti učinke suplementacije kreatinom kada se ona prakticira nekoliko sati prije, netom prije, tokom, netom poslije ili nekoliko sati nakon treninga. Trenutno ne postoje informacije razlikuju li se neke strategije suplementacije ovisne o vremenu od onih koje nalažu cijelodnevnu konzumaciju kreatina u manjim obrocima tokom perioda kada se prakticira trening pod opterećenjem. Uz to, potrebno je i utvrditi je li istovremeni unos kreatina i ostalih spojeva/nutrijenata poput ugljikohidrata i proteina utječe na mišićnu masu i učinak u odnosu kada se kreatin konzumira

samostalno. Najvažnije, potrebno je odrediti vremenski interval kada je apsorpcija kreatina u mišiće najintenzivnija i najbrža u periodu treninga pod opterećenjem te postoje li razlike među spolovima u primjeni strategija suplementacije kreatinom.

### 3. ZAKLJUČCI

1. Već u prvim istraživanjima prepoznao se ergogeni potencijal kreatina te kako konzumacijom namirnica i ekstrakata bogatih kreatinom možemo utjecati na njegove koncentracije u skeletnim mišićima. Zbog svoje sposobnosti obnavljanja tjelesnog izvora energije – ATP -a, zaintrigirao je i potaknuo znanstvenike na istraživanja koja su opravdala njegovu primjenu u sportu sve do danas. Pa je tako neupitan učinak na povećanje mišićne mase, snage i izdržljivosti, poboljšanje izvedbe te ubrzanje oporavka.
2. Zbog svih navedenih ergogenih učinaka, suplementacija kreatinom predstavlja gotovo neizostavan alat svakog profesionalnog sportaša, ali i rekreativca koji žele postići što bolje rezultate tokom intenzivnih treninga i natjecanja. Posljedično, tokom godina, javila su se brojna razmatranja o raznim nuspojavama i eventualnim štetnim učincima na zdravlje. Zbog toga, postao je jedan od najistraživanijih suplemenata na tržištu. Time, dokazana je njegova sigurnost pri primjeni za zdrave pojedince (GRAS status).
3. Novija istraživanja usmjerila su se na utjecaj suplementacije kreatinom na poboljšanje kognitivnih funkcija, ali i tretiranje nekih bolesti središnjeg živčanog sustava. Za sportaše, pogotovo profesionalne, vrlo je bitno održati razine koncentracije, brzinu reakcije te koordinaciju na visokom nivou tokom natjecanja što često predstavlja izazov zbog velikih napora i/ili manjka sna. Suplementacija kreatinom daje naznake za poboljšanje tih čimbenika, pogotovo kod sportaša koji su uključeni u kontaktne sportove i imaju veći rizik za lakše traumatske ozljede mozga poput potresa mozga. Kroz istraživanja, kod osoba koje su uzimale kreatin, simptomi i posljedice istih su bile smanjene.
4. Perspektiva suplementacije kreatinom ogleda se i u tretiranju nekih stanja poput depresije, Alzheimer –ove bolesti te kronične migrene, na koje pozitivno utječe porast koncentracija kreatina u mozgu. Svi ovi učinci i dalje zahtijevaju daljnja istraživanja, ponajprije zbog utvrđivanja adekvatnih suplementacijskih protokola (problem predstavlja krvno – moždana barijera) te točno definiranih učinaka djelovanja (Roschel i sur., 2021).
5. Sve se više prepoznaje potencijal kreatina kao uvjetno esencijalnog nutrijenta, kao i njegove koristi izvan konteksta ergogenih učinaka. Istražuju se novi oblici, kao i

optimalne doze suplementacije. Navedeno ima mogućnost osvijestiti populaciju o važnosti njegove konzumacije te važnosti uključivanja kreatina u svakodnevnu prehranu.

#### 4. POPIS LITERATURE

- Alosco ML, Tripodis Y, Rowland B, Chua AS, Liao H, Martin B i sur. (2020) A magnetic resonance spectroscopy investigation in symptomatic former NFL players. *Brain Imaging Behav* **14**, 1419–1429. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00060-4>
- Alves CRR, Filho CAAM, Benatti FB, Brucki SMD, Pereira RMR, Pinto ALDS i sur. (2013) Creatine Supplementation Associated or Not with Strength Training upon Emotional and Cognitive Measures in Older Women: A Randomized Double-Blind Study. *PLoS ONE* **8**, e76301. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076301>
- Antonio J, Candow DG, Forbes SC, Gualano B, Jagim AR, Kreider RB (2021) Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show? *J Int Soc Sports Nutr* **18**, 13. <https://doi.org/10.1186/s12970-021-00412-w>
- Avgerinos KI, Spyrou N, Bougioukas KI, Kapogiannis D (2018) Effects of creatine supplementation on cognitive function of healthy individuals: A systematic review of randomized controlled trials. *Exp Gerontol* **108**, 166–173. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.04.013>
- Balestrino M, Adriano E (2019) Beyond sports: efficacy and safety of creatine supplementation in pathological or parapsychological conditions of brain and muscle. *Med Res Rev* **39**, 2427–2459. <https://doi.org/10.1002/med.21590>
- Borchio L, Machek SB, Machado M (2020) Supplemental creatine monohydrate loading improves cognitive function in experienced mountain bikers. *J Sports Med Phys Fit* **60**, 1168–1170. <https://doi.org/10.23736/S0022-4707.20.10589-9>
- Butts J, Jacobs B, Silvis M (2018) Creatine Use in Sports. *Sports Health* **10**, 31-34. <https://doi.org/10.1177/1941738117737248>
- Chanutin A (1926) The fate of creatine when administered to man. *J Biol Chem* **67**, 29-41. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)84727-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)84727-5)
- Chilibeck PD, Chrusch MJ, Chad KE, Shawn Davison K, Burke DG (2005) Creatine monohydrate and resistance training increase bone mineral content and density in older men. *J Nutr Health Aging* **9**, 352–353.
- Clark JF, Cecil KM (2015) Diagnostic methods and recommendations for the cerebral creatine deficiency syndromes. *Pediatr Res* **77**, 398–405. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.203>

Cook CJ, Crewther BT, Kilduff LP, Drawer S, Gaviglio CM (2011) Skill execution and sleep deprivation: Effects of acute caffeine or creatine supplementation—A randomized placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr* **8**, 2. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-8-2>

Dolan E, Gualano B, Rawson ES (2018) Beyond muscle: The effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur J Sport Sci* **19**, 1–14. <https://doi.org/10.1080/17461391.2018.1500644>

Finlay MR (1992) Quackery and cookery: Justus von Liebig's extract of meat and the theory of nutrition in the Victorian age. *Bull Hist Med* **66**, 404-418.

Gotshalk LA, Kraemer WJ, Mendonca MA, Vingren JL, Kenny AM, Spiering BA (2008) Creatine supplementation improves muscular performance in older women. *Eur. J Appl Physiol* **102**, 223– 231. <https://doi.org/10.1007/s00421-007-0580-y>

Green AL, Hultman E, Macdonald IA, Sewell DA, Greenhaff PL (1996) Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol* **271**, 821. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1996.271.5.E821>

Greenwood M, Farris J, Kreider R, Greenwood L, Byars A (2000) Creatine supplementation patterns and perceived effects in select division I collegiate athletes. *Clin J Sport Med* **10**, 191–194. <https://doi.org/10.1097/00042752-200007000-00007>

Harris RC, Söderlund K, Hultman E (1992) Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci (Lond)* **83**, 367-374. <https://doi.org/10.1042/cs0830367>

Holloszy JO (2005) Exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. *J Appl Physiol* **99**, 338–343. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00123.2005>

Hultman E, Soderlund K, Timmons JA, Cederblad G, Greenhaff PL (1996) Muscle creatine loading in men. *J Appl Physiol* **81**, 232-237. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.1.232>

Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jager R i sur. (2018) ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr* **15**, 38–y. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0242-y>

Korovljević D, Stajner V, Ostojic SM (2021) Relationship between dietary creatine and growth indicators in children and adolescents aged 2-19 years: a cross-sectional study. *Nutrients* **13**, 1027. <https://doi.org/10.3390/nu13031027>

Lobo DM, Tritto AC, da Silva LR, de Oliveira PB, Benatti FB, Roschel H (2015) Effects of long-term low-dose dietary creatine supplementation in older women. *Exp Gerontol* **70**, 97–



104. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.07.012>

Lopez RM, Casa DJ, McDermott BP, Ganio MS, Armstrong LE, Maresh CM (2009) Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *J Athl Train* **44**, 215–23. <https://doi.org/10.4085/1062-6050-44.2.215>

McMorris T, Harris RC, Howard AN, Langridge G, Hall B, Corbett J i sur. (2007) Creatine supplementation, sleep deprivation, cortisol, melatonin and behavior. *Physiol behav* **90**, 21–28. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.08.024>

McMorris T, Mielcarz G, Harris RC, Swain JP, Howard AN (2007) Creatine Supplementation and Cognitive Performance in Elderly Individuals. *Aging Neuropsychol Cogn* **14**, 517–528. <https://doi.org/10.1080/13825580600788100>

Muccini AM, Tran NT, de Guingand DL, Philip M, Della Gatta PA, Galinsky R (2021) Creatine metabolism in female reproduction, pregnancy and newborn health. *Nutrients* **13**, 490. <https://doi.org/10.3390/nu13020490>

Ostojic SM (2020) Creatine loading for chronic migraine? *Cephalalgia* **40**, 878-879. <https://doi.org/10.1177/0333102420931055>

Ostojic SM (2021) Creatine as a food supplement for general population. *J Funct Foods* **83**, 104568. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104568>

Ostojic SM, Forbes SC (2022) Perspective: Creatine, a Conditionally Essential Nutrient: Building the Case. *Adv Nutr* **13**, 34-37. <https://doi.org/10.1093/advances/nmab111>

Perko MJ, Nielsen HB, Skak C, Clemmesen JO, Schroeder TV, Secher NH (1998) Mesenteric, coeliac and splanchnic blood flow in humans during exercise. *J Physiol* **513**, 907–913. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.1998.907ba.x>

Pischel I, Gastner T (2007) Creatine-its chemical synthesis, chemistry, and legal status. *Subcell Biochem* **46**, 291-307. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9\\_15](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9_15)

PolleoSport (2023) Kreatini. <https://polleosport.hr/sportska-prehrana/kreatini/> Pristupljeno 9. srpnja 2023.

Pritchard NR, Kalra PA (1998) Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet* **351**, 1252–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)79319-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)79319-3)

Roschel H, Gualano B, Ostojic SM, Rawson ES (2021) Creatine Supplementation and Brain Health. *Nutrients* **13**, 586. <https://doi.org/10.3390/nu13020586>

Safdar A, Yardley NJ, Snow R, Melov S, Tarnopolsky MA (2008) Global and targeted gene

expression and protein content in skeletal muscle of young men following short-term creatine monohydrate supplementation. *Physiol Genomics* **32**, 219–228. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00157.2007>

Sakellaris G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Kalostos G, Tsapaki E, Spanaki M (2006) Prevention of complications related to traumatic brain injury in children and adolescents with creatine administration: an open label randomized pilot study. *J Trauma* **61**, 322–329. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000230269.46108.d5>

Smolarek AC, McAnulty SR, Ferreira LH, Cordeiro GR, Alessi A, Rebesco DB (2020) Effect of 16 Weeks of Strength Training and Creatine Supplementation on Strength and Cognition in Older Adults: A Pilot Study. *J Exerc Physiol* **23**, 88–94.

Solis MY, Painelli VDS, Artioli GG, Roschel H, Otaduy MC, Gualano B (2013) Brain creatine depletion in vegetarians? A cross-sectional 1H-magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) study. *Br J Nutr* **111**, 1272–1274. <https://doi.org/10.1017/S0007114513003802>

Steenge GR, Lambourne J, Casey A, Macdonald IA, Greenhaff PL (1998) Stimulatory effect of insulin on creatine accumulation in human skeletal muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **275**, 974–979. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.275.6.E974>

Stockler-Ipsiroglu S, Van Karnebeek CDM, Longo N, Korenke GC, Mercimek-Mahmutoglu S, Marquart I (2014) Guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency: Outcomes in 48 individuals and recommendations for diagnosis, treatment and monitoring. *Mol Genet Metab* **111**, 16–25. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2013.10.018>

Sullivan PG, Geiger JD, Mattson MP, Scheff SW (2000) Dietary supplement creatine protects against traumatic brain injury. *Ann. Neurol* **48**, 723–729. [https://doi.org/10.1002/1531-8249\(200011\)48:5%3C723::AID-ANA5%3E3.0.CO;2-W](https://doi.org/10.1002/1531-8249(200011)48:5%3C723::AID-ANA5%3E3.0.CO;2-W)

Tachikawa M, Hosoya KI (2011) Transport characteristics of guanidino compounds at the blood-brain barrier and blood-cerebrospinal fluid barrier: Relevance to neural disorders. *Fluids Barriers* **8**, 13. <https://doi.org/10.1186/2045-8118-8-13>

Turner CE, Byblow WD, Gant N (2015) Creatine Supplementation Enhances Corticomotor Excitability and Cognitive Performance during Oxygen Deprivation. *J Neurosci* **35**, 1773–1780. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3113-14.2015>

Van Cutsem J, Roelands B, Pluym B, Tassignon B, Verschueren JO, De Pauw K (2020) Can Creatine Combat the Mental Fatigue-associated Decrease in Visuomotor Skills? *Med Sci Sports Exerc* **52**, 120–130. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002122>

van der Merwe J, Brooks NE, Myburgh KH (2009) Three weeks of creatine monohydrate supplementation affects dihydrotestosterone to testosterone ratio in college-aged rugby players. *Clin J Sport Med* **19**, 399–404. <https://doi.org/10.1097/JSM.0b013e3181b8b52f>

Vandenberghe K, Gillis N, Van Leemputte M, Van Hecke P, Vanstapel F, Hespel P (1996) Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *J Appl Physiol* **80**, 452–457. <https://doi.org/10.1152/jappl.1996.80.2.452>

Wallimann T (2007) Introduction-creatine: cheap ergogenic supplement with great potential for health and disease. *Sub-cellular biochemistry* **46**, 1–16. [https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6486-9_1)

## Izjava o izvornosti

Ja Roko Rogošić izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio/la drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

---

Vlastoručni potpis