

Monograph

La Regulación y Expresión del Transportador de Creatina: Una Breve Revisión de la Suplementación con Creatina en Humanos y Animales

Darryn S Willoughby, Mike Greenwood y Ryan D Schoch

Exercise and Biochemical Nutrition Laboratory, Baylor University, Waco, TX, Estados Unidos.

RESUMEN

El monohidrato de creatina se ha convertido en uno de los suplementos ergogénicos para el deporte más populares, de los usados en la actualidad. Es un compuesto dietario no esencial, que es sintetizado tanto endógenamente, como ingerido naturalmente con la dieta. Se ha observado que la creatina ingerida a través de la suplementación es absorbida al músculo, exclusivamente por medio de un transportador de creatina, CreaT1. El mayor objetivo de la suplementación con creatina es maximizar el incremento dentro de la reserva celular total de creatina (creatina + fosfocreatina). Hay mucha evidencia que indica que la suplementación con creatina puede mejorar el rendimiento atlético y la bioenergética celular, aunque existe variabilidad. Se ha planteado la hipótesis que esta variabilidad se debe a procesos que controlan tanto el influjo como el eflujo de creatina a través de la membrana celular, y probablemente se debe a una disminución de la actividad del transportador de creatina por diferentes factores componentes. Además, datos adicionales sugieren que el perfil biológico inicial de un individuo puede determinar parcialmente la eficacia del protocolo de suplementación con creatina. Esta breve revisión va a estudiar tanto las investigaciones realizadas en animales como humanos en relación a la regulación y expresión del transportador de creatina (CreaT). La literatura actual es muy preliminar respecto al estudio de cómo la suplementación con creatina afecta la expresión del CreaT, en el momento siguiente a un régimen de entrenamiento de sobrecarga. En conclusión, es prudente que las investigaciones futuras comiencen a estudiar la expresión del CreaT durante la suplementación con creatina en humanos del mismo modo que en los modelos animales.

Palabras Clave: monohidrato de creatina, suplementos deportivos, ayudas ergogénicas

INTRODUCCION

El monohidrato de creatina, o ácido metil guanidoacético, se ha vuelto uno de los suplementos deportivos más populares, de los utilizados en la actualidad. La creatina fue descubierta en 1835 por el científico francés, Chevreul, seguido de las primeras pruebas que ocurrieron entre principios de 1900 acerca del destino de la creatina administrada [1]. En este punto, tanto humanos [2] como animales [3] fueron estudiados, pero no fue hasta 1990 que fue finalmente determinado

que la suplementación con creatina incrementaba la reserva de creatina metabólicamente activa en el músculo [4]. Una vez que la relevancia fisiológica de la vía bioenergética de la fosfocreatina fue descubierta, muchas investigaciones comenzaron a explorar como la suplementación con creatina podría mejorar el rendimiento atlético. Aunque está más allá del alcance de esta revisión, debería ser señalado que la suplementación con creatina puede también beneficiar a los individuos que han sido diagnosticados con diferentes desórdenes neuromusculares y condiciones médicas.

METABOLISMO DE LA CREATINA

La creatina es un componente dietario no esencial que es tanto sintetizado endógenamente, principalmente en el hígado, e ingerido naturalmente a través de dietas de sujetos omnívoros, estando presente la mayor cantidad natural de creatina en las carnes rojas. La creatina sintetizada en el hígado es liberada a la circulación sanguínea y luego es captada por las fibras musculares, predominantemente a través de la vía del transportador de creatina dependiente de cloruro de sodio, CreaT1 [5].

Actualmente hay dos isoformas de transportadores de creatina, CreaT1 y CreaT2, de los cuales el último está principalmente activo y presente dentro de las pruebas [6]. Se ha observado que la creatina ingerida a través de la suplementación es absorbida por el músculo exclusivamente por medio del CreaT1. De este modo, la discusión acerca del transportador de creatina durante lo que queda del manuscrito va a referirse a CreaT1 como CreaT, ya que las fibras musculares constituyen el foco principal.

Ha sido observado que la captación de creatina es regulada por una variedad de mecanismos. Speer et al. señalaron que la fosforilación y glucosilación del transportador de creatina, además de los cambios en el contenido de creatina extracelular e intracelular, puede resultar en un medio de regulación de la proteína CreaT, lo cual, afectaría las tasas de captación de creatina [7]. Walzel et al. observaron que puede existir una reserva de creatina no solo citosólica, sino mitocondrial, debido a la observación de isoformas de CreaT dentro de la mitocondria [8].

Estos investigadores concluyeron en que la mitocondria “puede representar un compartimiento principal de localización del transportador de creatina, proporcionando así un nuevo aspecto al debate actual acerca de la existencia y localización de los compartimientos intracelulares de creatina y PCr”.

SUPLEMENTACION CON CREATINA

La razón principal de la suplementación con creatina es maximizar el incremento dentro de la reserva intracelular de creatina total (creatina + fosfocreatina). La concentración intracelular de fosfocreatina (PCr) juega un rol significativo durante el sistema bioenergético inmediato, el cual está más activo durante el ejercicio a alta intensidad, corta duración y series repetidas de actividad física. A través del agotamiento de las reservas intracelulares de PCr, la concentración intracelular de trifosfato de adenosina (ATP), una molécula vital, necesaria para que se produzca la contracción muscular, es mantenida y restituida. Esto ocurre a través de una reacción libremente reversible en la cual la PCr fosforila adenosín difosfato (ADP) para restituir las reservas de ATP, catalizada por la enzima, creatinquinasa. Los niveles de PCr dentro del músculo son casi 3 a 4 veces más abundantes que las reservas intramusculares de ATP. Mientras que la PCr es más abundante que el ATP, la tasa a la cual el ATP es utilizado probablemente excede la generación total de sustratos energéticos necesaria para actividades de alta intensidad. Sin embargo, el aporte de PCr es suficiente para proporcionar una fuente temporal de ATP hasta que otros sistemas bioenergéticos alcancen tasas máximas.

Hay mucha evidencia que indica que la suplementación con creatina puede mejorar el rendimiento atlético y la bioenergética celular.

Dentro de la literatura, el régimen de dosificación de la suplementación con creatina más común, que indica un incremento significativo de la PCr intracelular, implica una fase de carga de aproximadamente 20 g.día⁻¹ durante 5-7 días, período que es frecuentemente seguido de una fase de mantenimiento de 5 g. día⁻¹ por un período de varias semanas [26]. Sin embargo, este régimen de dosificación absoluto puede no ser el mejor. En vez de esto, debería ser usada, una cantidad relativa, basada en ya sea la masa corporal total o la masa magra que alcance aproximadamente 20 g.día⁻¹ (e.g., 0,3 g.kg⁻¹.día⁻¹ para un individuo de 70 kg). Este régimen de dosificación relativa está basado en la premisa que implica que la captación de creatina muy probablemente va a diferir en relación a las diferencias en la masa muscular.

No obstante, independientemente de que estrategia de dosificación sea seguida, algunos investigadores no han observado mejoras en ya sea el incremento de la creatina intramuscular o mediciones de rendimiento a través de la suplementación con creatina. Se ha planteado como hipótesis que esta variabilidad se debe a procesos que controlan tanto el influjo como el eflujo de creatina a través de la membrana celular, y probablemente se debe a una disminución de la actividad del CreaT a partir de diferentes factores componentes, que serán discutidos en esta revisión.

INVESTIGACIONES CON ANIMALES

Con el objetivo de descubrir exactamente como es regulado el CreaT, fueron estudiadas investigaciones con animales, principalmente en ratas, en relación a la suplementación con creatina. Guerrero-Ontiveros y Wallimann [9] estudiaron a ratas que fueron tratadas con un análogo a la creatina, ácido β -guanidopropiónico (β -GPA), el cual actúa para agotar la reserva intracelular de creatina. El β -GPA compite competitivamente con tanto la captación de creatina como con la actividad de la creatinquinasa.

Luego del tratamiento con β -GPA, la actividad de transporte de la creatina realmente se incrementa, lo cual resulta en un incremento de la captación de la creatina suplementada [9]. Además, parece que la captación de creatina es optimizada por el uso de un “sitio de transporte específicamente adaptado a la interacción con el grupo amidina” [10]. Guerrero-Ontiveros y Wallimann también descubrieron que cuando las ratas fueron suplementadas con creatina durante 3-6 meses, ocurrió una reducción en la expresión de las isoformas del transportador de creatina y de la captación de la creatina [9]. Estos hallazgos sugieren que cuando esto se extrapola a los humanos atletas sería: 1) indeseable consumir creatina por una cantidad de tiempo prolongada para suprimir la regulación en descenso o *down-regulation* del transportador de creatina; y 2) sería aconsejable evitar consumir dosis extremadamente altas de creatina, ya que esto probablemente regularía en descenso el transporte de creatina a través del tiempo.

Sin embargo, ha sido reportado que la dosis usada en ratas es mucho mayor que la que ha sido aplicada en humanos. De este modo, nuestra opinión es que los resultados de estos estudios deberían ser interpretados con cuidado, ya que los menores regímenes de dosis característicos en los humanos, pueden no exhibir una declinación tan marcada en la captación de creatina o en la regulación en descenso del CreaT a través de las dosis moderadas características de la suplementación con creatina.

Murphy et al. estudiaron como el ARNm del CreaT, la proteína CreaT, y el contenido total de creatina (TCr) variaba entre las fibras musculares oxidativas y glucolíticas [11]. Fueron utilizadas muestras musculares, ensayos enzimáticos, *immunoblotting*, inmunohistoquímica, y PCR en tiempo real, para recolectar los datos. Los resultados indicaron que el contenido de TCr fue significativamente mayor en las fibras musculares glucolíticas (blancas) que en las oxidativas (rojas). De manera contraria, el contenido de la proteína CreaT fue mayor en las fibras musculares oxidativas cuando se las comparó con las fibras glucolíticas. Con todos los tipos de músculo, el contenido de la proteína CreaT fue situado predominantemente en el sarcolema, con evidencia de que cierta cantidad de proteína también estuvo localizada internamente. Finalmente, la PCR en tiempo real indicó que no fue observada ninguna diferencia respecto a la expresión del ARNm de CreaT entre todos los tipos de fibras. Estos datos sugieren que los músculos oxidativos presentan una capacidad incrementada para transportar creatina, debido a que tienen un mayor contenido de la proteína CreaT y una menor cantidad intracelular de TCr. Los autores también discutieron que es más probable que la creatina intracelular en vez de la concentración de PCr, determine la regulación de la captación de creatina y la actividad y expresión del CreaT. Es plausible que a medida que se incrementa el contenido intracelular de creatina, la proteinquinasa activada por AMP (AMPK) va a “iniciar una vía de señalización que conduce a alteraciones en la expresión genética”.

Wang et al. plantearon que el CreaT funciona de manera similar a las clasificaciones de transporte de aminoácidos y neurotransmisores [12]. Teniendo en cuenta que la fosforilación de tirosina constituye un mecanismo principal en el cual se da el transporte de neurotransmisores, y que se sabe que la fosforilación regula la actividad de la sodio-potasio-ATPasa, el transporte de creatina puede ser afectado como resultado de esto. De este modo, estos investigadores estudiaron si los cambios en los niveles intracelulares de Cr libre logrados a través de la suplementación, están acoplados con la fosforilación de la tirosina del CreaT. Los autores investigaron este mecanismo durante una condición de sepsis; aunque esto está más allá del alcance de esta revisión, es interesante destacar que la suplementación oral con creatina disminuyó la fosforilación de la tirosina del CreaT.

Así, la literatura discutida trató principalmente como el CreaT es regulado después de que la creatina ha sido absorbida a la circulación sanguínea. Peral et al. tomaron un enfoque diferente a través del estudio de la actividad intestinal del CreaT luego de la suplementación [13]. Los resultados de esa investigación indican que el CreaT no es solamente sodio dependiente, sino que también es parcialmente cloruro dependiente. Fue observado que incrementando la concentración

de cloruro se incrementa significativamente la captación de creatina. Estos autores señalaron que antes de este estudio, solo se había estudiado la dependencia con el sodio, sin ninguna evaluación del rol del cloruro. Se estima que para el transporte de la creatina, son necesarias dos moléculas de sodio y una de cloruro.

Un hallazgo adicional concluyó en que el β -GPA inhibió en un mayor grado la absorción intestinal cuando se lo comparó a otros inhibidores de la captación de creatina.

El tipo de fibra muscular del individuo puede también dictar la respuesta de la captación de creatina [14]. Brault y Terjung [14] estudiaron miembros inferiores de ratas y su respuesta a la suplementación con creatina. Se observó que las tasas de captación de creatina y el contenido de la proteína CreaT fueron mayores en las fibras musculares altamente oxidativas y menores en las fibras glucolíticas, mientras que el ARNm de CreaT no fue significativamente diferente entre todos los tipos de fibras. También se encontró que la captación de creatina estuvo deprimida en ratas que tenían una menor concentración de creatina y sodio. Finalmente, la captación de creatina estuvo inversamente relacionada al contenido de creatina intracelular.

Otro estudio conducido por Brault et al. [15] evaluó como la expresión de CreaT y la tasa de captación de creatina fueron afectadas por un “ambiente de creatina alterado a largo plazo diseñado para suplementar, agotar, y restituir la creatina intracelular total” [15]. Se planteó la hipótesis que indicaba que la suplementación con creatina resultaría en tanto una disminución de la captación de creatina y de la expresión del CreaT, mientras que la utilización de β -GPA resultaría en el caso inverso. Los resultados indicaron que los cambios dentro de los niveles intracelulares de creatina afectan significativamente a las fibras musculares que describen propiedades más oxidativas cuando los niveles intracelulares de creatina son bajos. Por ejemplo, la expresión de la proteína CreaT se incrementó luego del agotamiento de la creatina, observándose los cambios más significativos en las fibras musculares oxidativas. De manera contraria, durante la restitución, se dieron menores tasas de captación de creatina sin ningún cambio en el contenido de proteínas CreaT. Los autores especularon que la regulación de la captación de creatina es posiblemente afectada por otros mecanismos diferentes a la expresión del CreaT.

Teniendo en cuenta que el protocolo de investigación implementó una ingesta elevada de creatina antes del agotamiento, esto puede haber resultado en una reducción en la proteína CreaT que precedía a la restitución. Los resultados de este estudio han proporcionado una hipótesis potencial cuando se aplica en humanos: 1) Durante la suplementación con creatina, la captación de la misma más probablemente va a ser más pronunciada en los individuos que poseen la menor concentración de creatina intracelular inicial; y 2) no se esperaba que los humanos con un menor nivel de creatina intracelular captaran creatina tan efectivamente.

Ambos escenarios asumen que todos los individuos obtienen niveles similares de creatina plasmática a partir de la suplementación. Esto garantiza futuras investigaciones, desafortunadamente, la mayor parte de las investigaciones acerca de suplementación con creatina usa una dosis absoluta en vez de una cantidad relativa basada en la masa corporal total o masa magra.

INVESTIGACIONES CON HUMANOS

Las investigaciones con humanos acerca de la expresión del CreaT han estado bastante limitadas a aspectos de la salud y enfermedad [16-19]. Sin embargo, algunos trabajos han estudiado como la suplementación con Cr en humanos afecta la expresión del gen del CreaT en vegetarianos [20], hombres versus mujeres [21] y entre individuos jóvenes y ancianos [22].

Respecto a los individuos diagnosticados con desórdenes neuromusculares, ha sido observado que los niveles de creatina total y PCr disminuyen en las miopatías [23]. Tarnopolsky et al. seleccionaron a pacientes que poseían este diagnóstico y midieron a la proteína CreaT en el músculo esquelético además del contenido de la proteína creatinquinasa mitocondrial sarcomérica (mtCK) [18]. El contenido de la proteína CreaT fue significativamente menor para los sujetos que padecían miopatías. Sin embargo, la mtCK varió entre los participantes. Estos resultados indican que los bajos niveles de la proteína CreaT constituyen el factor contribuyente principal para la disminución de los niveles de creatina total y PCr en las miopatías, y que la suplementación con creatina puede proporcionar un tratamiento beneficioso para restituir estas reservas.

Pyne-Geithmann et al. condujeron un estudio de caso descriptivo en un individuo que poseía una mutación del gen transportador de creatina ligado al cromosoma X [16]. Este tipo de mutación generalmente resulta en prácticamente un agotamiento completo de la creatina en el cerebro, aunque la función muscular y cardíaca permanecen normales. Fue extraída una biopsia muscular del paciente luego de una cirugía por escoliosis y se la comparó con otras tres muestras

archivadas para que sirvieran de control. Se concluyó que el músculo no fue afectado por la mutación CreaT, ya que no se observaron anomalías en la concentración de creatina, histología muscular, y actividad de la cadena de transporte de electrones. Los autores sugirieron que hay diferentes métodos, así como diferentes factores, que permiten que se produzca la captación de creatina en el músculo cuando se lo compara al cerebro. La síntesis de creatina también fue descartada, ya que la síntesis no ha sido observada en el músculo esquelético ni en modelos humanos ni animales. Esta investigación clarifica que el músculo y el cerebro responden diferente al transporte de creatina.

Teniendo en cuenta que la carne es la fuente dietaria principal de creatina, el estudio de los vegetarianos puede proporcionar un aspecto único de la investigación acerca del metabolismo de la creatina. Watt et al. estudiaron como afectan cinco días de suplementación con creatina a vegetarianos respecto a omnívoros en relación al contenido total de creatina y a la expresión del CreaT [20]. Los resultados indicaron que los vegetarianos tenían una menor concentración inicial de creatina total, y durante la suplementación, ambos grupos incrementaron significativamente los niveles de creatina total. Sin embargo, el contenido de creatina total de los vegetarianos se incremento en un mayor grado. De este modo, durante un protocolo de carga de creatina, los vegetarianos parecen poseer una mayor capacidad para captar creatina cuando se los compara con los sujetos omnívoros.

Investigaciones previas han concluido en que no hay diferencias de género en el contenido de creatina total en el músculo, ya sea antes o después de la suplementación. Aunque esto sugiere que es improbable que la actividad del CreaT difiera entre géneros, ninguna investigación ha investigado esto directamente. Murphy et al. eligieron concentrarse en si hay una diferencia entre géneros en el ARNm y la proteína del CreaT en adultos jóvenes y sanos [21]. A dos grupos, separados por género, se les tomó una biopsia, la cual fue luego analizada para ARNm de CreaT, proteína CreaT y contenido total de creatina.

Los resultados no mostraron ninguna diferencia entre los géneros ni en el contenido total de creatina ni en la cantidad de proteína CreaT, siendo la expresión de esta proteína mayor en las fibras Tipo I que en las Tipo II. Finalmente, los resultados concluyeron en que hay una relación inversa entre el contenido total de creatina y el contenido de la proteína CreaT para las mujeres. Fue señalado que esta relación estuvo muy cerca de ser significativa también para los hombres; después de que fuera quitado un *outlier*, ambos géneros presentaron significancia estadística.

De este modo, a medida que se incrementa el contenido total de creatina, el contenido del transportador de creatina disminuye, y viceversa.

Esta investigación exhibe la misma relación indirecta que ha sido observada en modelos animales anteriores. Los autores sugirieron que el tipo de fibra muscular necesita ser tenido en cuenta para investigaciones futuras que midan la expresión del CreaT, ya que las fibras tipo I tienen a tener una mayor abundancia de la proteína CreaT.

Investigaciones anteriores realizadas en animales mostraron una regulación en descenso en la expresión del CreaT luego de la suplementación con creatina a largo plazo. Se plantea que teniendo en cuenta que las dosis de creatina para animales fueron mucho mayores cuando son equiparadas a los de los humanos, la regulación en descenso del CreaT puede ser muy ligera o inexistente cuando se aplica a un régimen de dosis moderado característico en individuos humanos. Tarnopolsky et al. eligieron estudiar este aspecto particular con el objetivo de “determinar si un protocolo de suplementación con monohidrato de creatina durante un plazo moderado (2 meses) regularía en descenso la cantidad total de la proteína CreaT en individuos jóvenes y ancianos que realizaban un protocolo de entrenamiento de sobrecarga” [22]. Los resultados indicaron que los niveles intracelulares de creatina estuvieron significativamente elevados en todos los grupos.

Además, no se observó ninguna alteración en el contenido de la proteína CreaT, ya sea con la suplementación con creatina o el entrenamiento. El ARNm del CreaT no fue afectado luego de la carga aguda con creatina. De manera similar al trabajo de Murphy [21], no fue observada ninguna diferencia entre sexos en relación a la abundancia de la proteína o ARNm del CreaT. En conclusión, la suplementación con creatina con un protocolo de entrenamiento de sobrecarga simultáneo incrementa de forma efectiva el contenido intracelular de creatina y no resulta en una disminución en la proteína o ARNm del CreaT.

RESPONDEDORES VS. NO RESPONDEDORES

La mayor parte de los estudios ha reportado un incremento en los niveles intramusculares de creatina con la suplementación; sin embargo, existe variabilidad. Esto presenta el escenario posible de “respondedores” vs. “no respondedores” a la suplementación con creatina. Se plantea la hipótesis que la mayor parte de esta variabilidad recae dentro de la regulación y actividad del transportador de creatina. Desafortunadamente, la mayor parte de las limitadas

investigaciones acerca de suplementación con creatina que investigaron la expresión del CreaT, han sido realizadas en modelos animales, tal como ha sido previamente mencionado.

Greenhaff et al. observaron que aproximadamente 20-30% de los participantes luego de un régimen de carga de creatina no respondieron con un incremento en la creatina intracelular [24]. Esto fue definido como niveles de creatina muscular total menores a 10 mmol.kg^{-1} luego de una fase de carga de creatina de 5 días de 20 g.d^{-1} . Los respondedores fueron luego clasificados como sujetos capaces de lograr un incremento de 20 mmol.kg^{-1} luego de la fase de carga. Recientemente, Syrotuik y Bell [25] condujeron un perfil descriptivo para los individuos que presentaban las características de “respondedores” y “no respondedor” de la clasificación de Greenhaff. Los resultados de este estudio concluyeron que los respondedores generalmente: 1) poseían una cantidad inicial menor de creatina intramuscular y eran capaces de absorber y captar una mayor cantidad a través de la suplementación; 2) tenían una mayor porcentaje de fibras tipo II; 3) tenían una mayor área de sección transversal de las fibras, y 4) poseían más masa magra. Estos datos sugieren que el perfil biológico de un individuo puede determinar parcialmente la eficacia de un protocolo de suplementación con creatina.

Ha sido desarrollada una cantidad significativa de literatura respecto a los medios más efectivos para aumentar la captación de creatina. Ha sido observado que adicionar una fuente de carbohidratos a la creatina mejora la captación, principalmente a través del efecto de la respuesta de la insulina [4, 26].

Además, algunas investigaciones en cultivos celulares han indicado que la combinación de creatina y sodio puede incrementar adicionalmente la captación de creatina a través de la manipulación del incremento del gradiente en el cual funciona el CreaT [27]. La literatura actual es muy preliminar en relación al estudio de cómo la suplementación con creatina afecta la expresión del CreaT, de manera concomitante a un protocolo de entrenamiento de sobrecarga. En conclusión, es prudente que futuras investigaciones comiencen a estudiar la expresión del CreaT durante la suplementación con creatina en humanos del mismo modo que en los modelos animales.

Dirección para el Envío de Correspondencia

Ryan_Schoch@baylor.edu

REFERENCIAS

1. Mesa J. L. M., Ruiz J. R., Gonzalez-Gross M. M. et al (2002). Oral creatine supplementation and skeletal muscle metabolism in physical exercise. *Sports Med.* 32 (14): 903-944
2. Chanutin A (1920). The fate of creatine when administered to man. *J Biol Chem.* 67: 29-37
3. Chanutin A (1927). A study of the effect of creatine on growth and its distribution in the tissues of normal rats. *J Biol Chem.* 75: 547-557
4. Harris R. C., Soderlund K., Hultman E (1992). Elevation of creatine in resting and exercised muscle of normal subjects by creatine supplementation. *Clin Sci.* 83: 367-374
5. Persky A. M., Brazeau G. A., Hochhaus G (2003). Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clin Pharmacokinet.* 42(6): 557-57
6. Snow R. J., Murphy R. M (2001). Creatine and the creatine transporter. A review. *Mol Cell Biochem.* 2001; 224: 169-181
7. Speer O., Neukomm L. J., Murphy R. M. et al (2004). Creatine transporters. A reappraisal. *Mol Cell Biochem.* 256/257: 407-424
8. Walzel B., Speer O., Zanolla E. et al (2002). Novel mitochondrial creatine transport activity. Implications for intracellular creatine compartments and bioenergetics. *J Biol Chem.* 277: 37503-37511
9. Guerrero-Ontiveros M. L., Wallimann T (1940). Creatine supplementation in health and disease. *Effects of chronic creatine ingestion*
10. In vivo: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle (1988). *Mol Cell Biochem.* 184: 427-437
11. Fitch C. D., Shields R. P., Payne W. F. et al (1968). Creatine metabolism in skeletal muscle. Specificity of the creatine entry process. *J Biol Chem.* 243: 2024-2027
12. Murphy R., McConell G., Cameron-Smith D. et al (2001). Creatine transporter protein content, localization, and gene expression in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 280: C415-C422
13. Wang W., Jobst M. A., Bell B. et al (2001). Cr supplementation decreases tyrosine phosphorylation of the CreaT in skeletal muscle during sepsis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 282:E1046-E1054
14. Peral M. J., Garcia-Delgado M., Calonge M. L. et al (2002). Human, rat and chicken small intestinal Na⁺ Cl⁻ creatine transporter: Functional, molecular characterization and localization. *Journal of Physiology.* 545 (1):133-144
15. Brault J. J., Terjung R. L (2003). Creatine uptake and creatine transporter expression among rat skeletal muscle fiber types. *Am J Physiol Cell Physiol.* 284: C1481-C1489
16. Brault J. J., Abraham K. A., Terjung R. L (2003). Muscle creatine uptake and creatine transporter expression in response to

- creatine supplementation and depletion. *J Appl Physiol.* 94: 2173-2180
17. Pyne-Geithman G. J., DeGrauw T. J., Cecil K. M. et al (2004). Presence of normal creatine in the muscles of a patient with a mutation in the creatine transporter: A case study. *Mol Cell Biochem.* 262:35-39
 18. DeGrauw T. J., Cecil K. M., Byars A. W. et al (2004). The clinical syndrome of creatine transporter deficiency. *Mol Cell Biochem* 244:45-48
 19. Tarnopolsky M. A., Parshad A., Walzel B (2000). Creatine transporter and mitochondrial creatine kinase protein content in myopathies. *Muscle and Nerve.* 24: 682-688
 20. Guerrero-Ontiveros M. L., Wallimann T (1998). Creatine supplementation in health and disease. Effects of chronic creatine ingestion in vivo: Down-regulation of the expression of creatine transporter isoforms in skeletal muscle. *Mol Cell Biochem.* 184:427-437
 21. Watt K. K. O., Garnham A. P., Snow R. J (2004). Skeletal muscle total creatine content and creatine transporter gene expression in vegetarians prior to and following creatine supplementation. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism.* 14: 517-531
 22. Murphy R. M., Tunstall R. J., Mehan K. A. et al (2003). Human skeletal muscle creatine transporter mRNA and protein expression in healthy, young males and females. *Mol Cell Biochem.* 244: 151-157
 23. Tarnopolsky M., Parise G., Fu M. H. et al (2003). Acute and moderate-term creatine monohydrate supplementation does not affect creatine transporter mRNA or protein content in either young or elderly humans. *Mol Cell Biochem.* 244:159-166
 24. Argov Z., Taivassalo T., De Stefano N. et al (1998). Intracellular phosphates in inclusion body myositis □ A 31P magnetic resonance spectroscopy study. *Muscle Nerve.* 21:1523-1525
 25. Greenhaff P. L., Bodin K., Soderlund K. et al (1994). Effect of oral creatine supplementation on skeletal muscle phosphocreatine resynthesis. *Am J Physiol.* 266: E745-E730
 26. Syrotuik D. G., Bell G. J (2004). Acute creatine monohydrate supplementation: A descriptive physiological profile of responders vs. nonresponders. *J Strength Cond Res.* 18(3):610-617
 27. Green A. L., Hultman E., Macdonald I. A. et al (1996). Carbohydrate ingestion augments skeletal muscle creatine accumulation during creatine supplementation in humans. *Am J Physiol.* 271:E821-826
 28. Odom J. E., Kemp G. J. and Radda G. K (1996). The regulation of total creatine content in a myoblast cell line. *Mol Cell Biochem.* 158: 179-188

Cita Original

Schoch Ryan D., Darryn Willoughby, and Mike Greenwood. The Regulation and Expression of the Creatine Transporter: A Brief Review of Creatine Supplementation in Humans and Animals. *J. Int. Soc. Sports Nutr.*, 3:1, 60-66, 2006.