

**Albert Mateo Cano**

**Cómo afecta la suplementación con creatina a parámetros bioquímicos relacionados con la  
Diabetes Mellitus**

**Trabajo de Fin de Grado**

**Dirigido por la Dra. Isabel Megías Rangil**

**Grado en Nutrición Humana y Dietética**



**UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI**

**Reus**

**2024**

## ÍNDICE

1	Resumen.....	3
1.1	Abstract.....	3
2	Hipótesis.....	4
3	Objetivos .....	4
3.1	Objetivo general.....	4
3.2	Objetivos específicos.....	4
4	Introducción .....	5
5	Métodos .....	6
5.1	Criterios de inclusión.....	7
5.2	Criterios de exclusión .....	7
6	Diagrama de flujo .....	7
7	Resultados.....	8
7.1	Tabla de resultados .....	8
8	Conclusión .....	15
9	Bibliografía .....	16

## **1 Resumen:**

**Antecedentes y objetivos:** Considerando el potencial de la creatina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus, este estudio tiene como objetivo revisar la literatura existente sobre los efectos de la suplementación con creatina en los parámetros bioquímicos relacionados con la Diabetes Mellitus en seres humanos.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática hasta enero de 2024 utilizando la base de datos PubMed Medline. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, una revisión narrativa, una revisión sistemática y una revisión sistemática con metaanálisis. Los estudios investigaron los efectos de la suplementación con creatina en parámetros bioquímicos relacionados con la Diabetes Mellitus en seres humanos, como la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la hemoglobina glucosilada.

**Resultados:** Se incluyeron trece estudios en esta revisión sistemática, de los cuales seis mostraron que la suplementación con creatina mejoró al menos algún parámetro asociado con la Diabetes Mellitus.

**Conclusiones:** No existe suficiente evidencia científica para afirmar que la suplementación con creatina puede mejorar los parámetros bioquímicos relacionados con la Diabetes Mellitus. Es necesario realizar más estudios en el futuro para determinar si la suplementación con creatina podría recomendarse para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.

### **1.1 Abstract:**

**Title:** How creatine supplementation affects biochemical parameters related to Diabetes Mellitus.

**Background and objectives:** Considering the potential of creatine in the treatment of Diabetes Mellitus, this study aims to review the existing literature on the effects of creatine supplementation on biochemical parameters related to Diabetes Mellitus in humans.

**Methods:** A systematic review was performed until January 2024 using the PubMed Medline database. Randomized clinical trials, a narrative review, a systematic review and a systematic review with meta-analysis were included. Studies investigated the effects of creatine supplementation on biochemical parameters related to Diabetes Mellitus in humans, such as glucose tolerance, insulin sensitivity and glycated haemoglobin.

Results: thirteen studies were included in this systematic review, of which six showed that creatine supplementation improved at least some parameter associated with Diabetes Mellitus.

Conclusions: There is not enough scientific evidence to affirm that creatine supplementation can improve the biochemical parameters related to Diabetes Mellitus. More studies need to be conducted in the future to determine if creatine supplementation could be recommended for the prevention, treatment and control of Diabetes Mellitus.

## **2 Hipótesis:**

Aquellos individuos suplementados con creatina mejoran parámetros bioquímicos relacionados con la Diabetes Mellitus: tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y hemoglobina glucosilada en comparación con aquellos individuos que han recibido un placebo o han sido tratados con otros fármacos hipoglucemiantes.

## **3 Objetivos:**

### **3.1 Objetivo general:**

Revisar la literatura científica existente acerca de los efectos de la suplementación con creatina en la mejora de parámetros bioquímicos relacionados con la Diabetes Mellitus en seres humanos.

### **3.2 Objetivos específicos:**

- Evaluar la eficacia de la suplementación con creatina sobre marcadores bioquímicos específicos: tolerancia a la glucosa, sensibilidad a la insulina y hemoglobina glucosilada.
- Comparar el efecto de la suplementación con creatina en comparación a placebo o respecto otros fármacos hipoglucemiantes: metformina y glibenclamida.

#### 4 Introducción.

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica crónica que constituye un grave problema de salud pública y que a su vez provoca un aumento de la morbilidad, la mortalidad y un empeoramiento de la calidad de vida, además de altos costes económicos para los sistemas de salud. La Diabetes Mellitus tipo II es la más común y representa el 90% de todos los diagnósticos de a nivel mundial.

Hallazgos de la 10ª Edición del Atlas de la Diabetes de la Federación Internacional de Diabetes informan de un incremento global continuo en la prevalencia de dicha enfermedad. Actualmente 537 millones de adultos viven con diabetes en todo el mundo: es decir, 1 de cada 10. Se prevé que esta cifra aumente a 643 millones en 2030 y a 783 millones en 2045. La diabetes causó al menos 966 mil millones de dólares en costes de salud, un aumento del 316% en los últimos 15 años. En el continente europeo, 1 de cada 11 adultos sufre diabetes (61 millones). Se espera que el número de adultos con diabetes alcance los 67 millones en 2030 y los 69 millones en 2045 (1).

En España, la diabetes afecta al 14,8% de la población, lo que equivale a uno de cada siete adultos, posicionándose como la segunda tasa más alta de Europa. Asimismo, el gasto sanitario vinculado a la diabetes ha alcanzado los 15.500 millones de dólares, situando al país entre los diez principales en términos de inversión sanitaria destinada a combatir esta enfermedad (2).

La Diabetes Mellitus tipo II se caracteriza por un estado de hiperglucemia sostenido a lo largo del tiempo como resultado de una producción alterada de insulina por parte de las células  $\beta$  pancreáticas. Este estado de hiperglucemia crónica se asocia con varios trastornos cardiometabólicos, como: hipertensión, dislipidemia, aterosclerosis y obesidad, entre otros (3).

La Diabetes Mellitus tipo II puede ser controlada mediante enfoques no farmacológicos, como intervenciones dietéticas y programas de ejercicio físico. Por otro lado, también es posible controlarla mediante tratamiento farmacológico, utilizando medicamentos hipoglucemiantes (4).

La creatina es un compuesto natural sintetizado en nuestro organismo, (~1 gr/día) principalmente en el hígado, los riñones y el páncreas a partir de los aminoácidos glicina, metionina y arginina. La creatina también se puede obtener de forma exógena de fuentes

alimentarias (~1-5 gr/día), especialmente mediante la ingesta de carnes rojas y pescado. En los seres humanos, la creatina se encuentra en su forma libre (60 a 70%) y fosforilada como fosfocreatina (30 a 40%). Aproximadamente el 95% de la reserva corporal total de creatina se almacena en el músculo esquelético, y el 5% restante se encuentra en otros tejidos con demandas rápidas de energía, como el corazón, el cerebro, los huesos y los testículos. La creatina se convierte en creatinina y se excreta a través de los riñones (5).

La creatina ha sido ampliamente estudiada como ayuda ergogénica y ha demostrado ser eficaz en deportes de alta intensidad y corta duración. Se conoce que la suplementación con este compuesto aumenta las concentraciones de creatina a nivel muscular ampliando la capacidad de las células para resintetizar trifosfato de adenosina (ATP), la moneda de intercambio energético por excelencia de nuestro organismo (6). Por otro lado, recientemente la suplementación con creatina ha surgido como un tratamiento prometedor complementario en una amplia variedad de enfermedades, entre ellas, patologías metabólicas como la Diabetes Mellitus tipo II (7).

Considerando el potencial de la creatina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus, este estudio propuso revisar la literatura existente sobre los efectos de la suplementación con creatina en los parámetros bioquímicos relacionados con esta patología en los seres humanos.

## **5 Métodos:**

En enero de 2024 se llevaron a cabo una serie de búsquedas electrónicas en la base de datos Medline (PubMed). La estrategia de búsqueda fue la siguiente: (“Creatine” [Mesh]) AND “Diabetes Mellitus, Type 2” [Mesh]; (“creatine supplementation”) AND “Diabetes Mellitus, Type 2” [Mesh]; ((creatine supplementation”) AND “Creatine” [Mesh] AND “Diabetes Mellitus, Type 2” [Mesh]; (“Diabetes Mellitus” [Mesh]) OR “Diabetes Mellitus, Type 2” [Mesh] AND “creatine supplementation”. No hubo limitaciones en el idioma o en el año de la publicación de los estudios. Se incluyeron estudios experimentales que investigaron los efectos de la suplementación con creatina en el tratamiento de la Diabetes Mellitus y su relación con la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad a la insulina y la hemoglobina glucosilada.

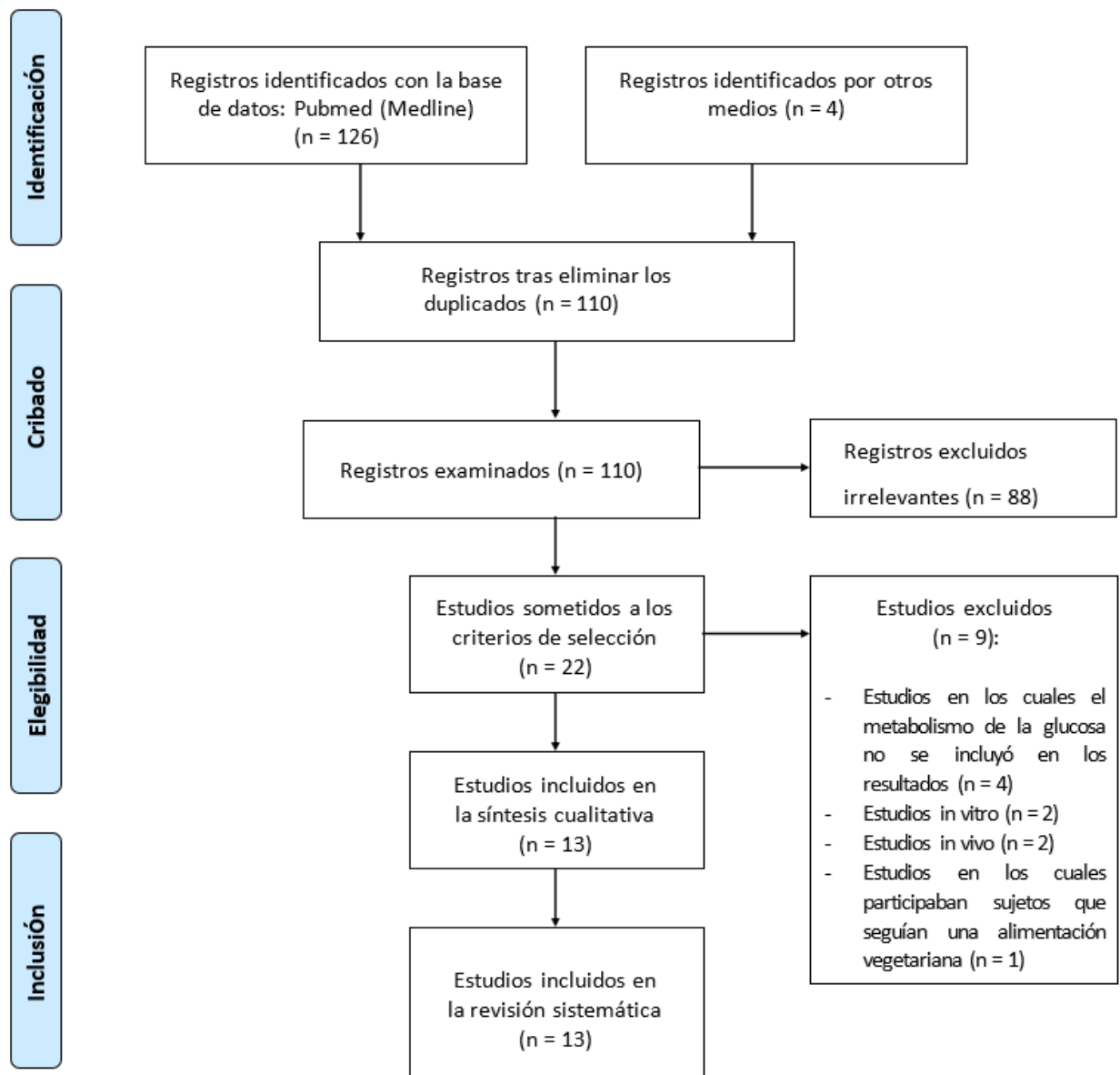
### 5.1 Criterios de inclusión:

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con seres humanos que evaluaron los efectos de la suplementación con creatina en marcadores relacionados con la Diabetes Mellitus. También se incluyeron una revisión narrativa, una revisión sistemática y otra con metaanálisis.

### 5.2 Criterios de exclusión:

Se excluyeron estudios observacionales, estudios in vitro, estudios en modelos animales y ensayos clínicos no aleatorizados.

## 6 Diagrama de flujo:



## 7 Resultados.

### 7.1 Tabla de resultados.

Estudio (año)	Diseño	Muestra	Protocolo de ingesta de creatina	Resultados más destacados
Newman., et al (2003)	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	17 sujetos hombres sanos físicamente activos, pero no entrenados de 26,9 ± 5,7 años	<u>Grupo experimental:</u> 5 gr/monohidrato de creatina administrados 4 tomas/día + 3,75gr de glucosa/día durante 5 días. 3 gr/monohidrato de creatina/día + 3gr de glucosa/día durante los 28 días restantes <u>Grupo control:</u> 3,75gr de glucosa/día administrado 4 tomas/día durante 5 días. 3gr de glucosa/día durante los 28 días restantes	No hubo diferencias en ningún parámetro relacionado con el metabolismo de la diabetes entre los grupos

Derave., et al (2003)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	33 sujetos sanos (26 hombres y 7 mujeres) de 18 a 30 años	<p><u>Grupo 1:</u> 5 gr/monohidrato de creatina administrados 3 veces/día durante 2 semanas, después 2,5 gr/monohidrato de creatina/día + ejercicios de fuerza</p> <p><u>Grupo 2:</u> 5 gr/monohidrato de creatina administrados 3 veces/día durante 2 semanas, después 2,5 gr/monohidrato de creatina/día + 40gr de proteína/día + 6,7gr de aminoácidos/día + ejercicios de fuerza</p> <p><u>Grupo 3:</u> maltodextrina + ejercicios de fuerza</p>	El grupo que ingirió creatina y proteínas mejoró la tolerancia a la glucosa
Volek., et al (2004)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	17 sujetos hombres sanos y entrenados de 20,7 a 21,3 años	<p><u>Grupo experimental:</u> 0,3gr/kg/monohidrato de creatina administrados 3 veces/día durante la 1 semana, las 3 semanas siguientes 0,05 gr/kg/monohidrato de creatina/día + ejercicios de fuerza (5 días/semana durante 4 semanas)</p> <p><u>Grupo control:</u> celulosa en polvo + ejercicios de fuerza (5 días/semana durante 4 semanas)</p>	No hubo diferencias en ningún parámetro relacionado con la diabetes entre los grupos
Gualano., et al (2007)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	22 sujetos hombres sanos que llevaron una vida sedentaria al menos durante 5 años	<p><u>Grupo experimental:</u> 0,3 gr/monohidrato de creatina/kg/día durante la primera semana, después 0,15 gr/monohidrato de creatina/kg/día + ejercicio aeróbico de intensidad moderada</p> <p><u>Grupo control:</u> dextrosa + ejercicio aeróbico de intensidad moderada</p>	El grupo experimental mejoró la tolerancia a la glucosa en comparación al grupo control, sin embargo, no hubo mejora en la sensibilidad a la insulina

Ročić., et al (2009)	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	30 pacientes diagnosticados recientemente de Diabetes Mellitus tipo II (22 hombres y 8 mujeres) de 45 a 64 años	<u>Grupo experimental:</u> 3gr de creatina administrados 2 veces/día durante 5 días seguido de un período de lavado de 2 días, posteriormente cambio de tratamiento <u>Grupo control:</u> 500mg de metformina administrados 2 veces/día durante 5 días seguido de un período de lavado de 2 días, posteriormente cambio de tratamiento	Ambos grupos redujeron las concentraciones de glucosa en comparación con los valores de glucemia basal
Ročić., et al (2011)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	32 pacientes diagnosticados recientemente de Diabetes Mellitus tipo II (18 hombres y 14 mujeres) de 30 a 65 años	<u>Grupo experimental:</u> 3gr de creatina administrados durante 5 días seguido de un período de lavado de 2 días, posteriormente cambio de tratamiento <u>Grupo control:</u> 3,5mg de glibenclamida administrados durante 5 días seguido de un período de lavado de 2 días, posteriormente cambio de tratamiento	Ambos grupos redujeron las concentraciones de glucosa en comparación con los valores de glucemia basal
Gualano., et al (2011)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	25 pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo II con inactividad física al menos durante 1 año >45 años	<u>Grupo experimental:</u> 5gr de monohidrato de creatina durante todo el ensayo + ejercicio aeróbico de intensidad moderada + ejercicios de fuerza <u>Grupo control:</u> 5gr de dextrosa durante todo el ensayo + ejercicio aeróbico de intensidad moderada + ejercicios de fuerza	El grupo suplementado con creatina mejoró el control glucémico en comparación al placebo

Alves., et al (2012)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	25 pacientes hombres y mujeres diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo II y que no realizaban actividad física ni una dieta vegetariana	<u>Grupo experimental:</u> 5gr de monohidrato de creatina durante todo el ensayo + ejercicio físico <u>Grupo control:</u> 5gr de dextrosa durante todo el ensayo + ejercicio físico	La suplementación con creatina redujo los niveles de hemoglobina glucosilada en comparación al grupo control
Forbes., et al (2016)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	18 sujetos mujeres sanas de 23 ± 4 años	<u>Grupo experimental:</u> 0,3 gr/monohidrato de creatina/kg/día durante 5 días, después 0,1 gr/monohidrato de creatina/kg/día + entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) <u>Grupo control:</u> dextrosa + entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT)	No hubo diferencias en ningún parámetro relacionado con la diabetes entre los grupos
Oliveira., et al (2020)	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	27 sujetos sanos y no deportistas (16 mujeres y 11 hombres) de 67 ± 6 años	<u>Grupo experimental:</u> 5gr/monohidrato de creatina/día + entrenamiento de fuerza <u>Grupo control:</u> 5gr/maltodextrina/día + entrenamiento de fuerza	No hubo diferencias en ningún parámetro relacionado con la diabetes entre los grupos

Solis., et al (2021)	Revisión narrativa	-	-	Algunos de los estudios demostraron beneficios prometedores de la suplementación con creatina en el control de la glucemia, especialmente cuando se prescribió ejercicio físico conjuntamente. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más estudios
Pinto., et al (2016)	Revisión sistemática	-	-	La suplementación con creatina, sobre todo cuando se combina con ejercicio físico, puede mejorar potencialmente el control de la glucemia y la sensibilidad a la insulina. Se necesitan realizar más estudios
Delpino., et al (2021)	Revisión sistemática con metaanálisis	-	-	No hay suficiente base científica sólida para afirmar que la suplementación con creatina repercute positivamente en el control o la prevención de la Diabetes Mellitus. Se necesitan más estudios para recomendar su uso en un futuro

En la actualidad, solo unos pocos estudios han investigado con una metodología científica rigurosa cómo afecta la suplementación con creatina a los parámetros bioquímicos relacionados con la Diabetes Mellitus en humanos (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), tal y como se describe en la tabla de resultados anterior. Todos los estudios mencionados son ensayos clínicos aleatorizados: dos de ellos son simple ciego (8, 12), los demás son doble ciego (9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17). De las revisiones incluidas en este estudio, una es narrativa (18), otra es sistemática (19) y la última es sistemática con metaanálisis (20). Seis estudios investigaron el efecto de la suplementación con creatina en sujetos sanos (8, 9, 10, 11, 16, 17), y cuatro en pacientes con Diabetes Mellitus tipo II (12, 13, 14, 15). Cinco estudios utilizaron una fase de carga de suplementación con creatina seguida de una fase de mantenimiento (8, 9, 10, 11, 16), mientras que los otros mantuvieron la misma dosis durante toda la investigación (12, 13, 14, 15, 17). Ocho estudios utilizaron únicamente suplementación con creatina (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), un estudio utilizó creatina y glucosa (8), y otro empleó creatina junto con proteína y aminoácidos (9). Ocho estudios especificaron el uso de monohidrato de creatina (8, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 17), mientras que los demás no especificaron el tipo de creatina utilizado (12, 13). Ninguno de los estudios indicó el uso de la patente Creapure® (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17), un sello que certifica la máxima calidad de la creatina empleada. La producción de Creapure® cuenta con la certificación IFS FOOD, una norma de calidad reconocida por la "Global Food Safety Initiative". De los estudios seleccionados para esta revisión, tres no prescribieron ejercicio físico (8, 12, 13), mientras que los otros siete sí lo incluyeron en sus investigaciones. De estos, cuatro estudios realizaron ejercicios de fuerza (9, 10, 15, 17), dos llevaron a cabo ejercicio aeróbico: uno de intensidad moderada (11) y otro entrenamiento de intervalos de alta intensidad (16), el último combinó ejercicios de fuerza con ejercicio aeróbico (14).

Newman y colaboradores (8) demostraron que la suplementación con 5gr de monohidrato de creatina, administrados en 4 tomas diarias durante 5 días y, posteriormente, 3gr de monohidrato de creatina al día durante los 28 días restantes, no tuvo efecto en el contenido de glucógeno muscular ni en las concentraciones de glucosa e insulina plasmáticas al realizar el test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) en hombres sanos y físicamente activos. En cambio, Ročić y colaboradores (12, 13), en dos de sus investigaciones con pacientes recientemente diagnosticados con Diabetes Mellitus tipo II, suplementados con 3gr de creatina administrados 2 veces al día durante 5 días, mostraron que la suplementación con creatina fue tan efectiva como la administración de 500mg de metformina administrados 2 veces al día durante 5 días y la administración de 3,5mg de glibenclamida administrados durante 5 días para reducir las

concentraciones de glucosa. Ambos son fármacos hipoglucemiantes ampliamente usados para el control de la Diabetes Mellitus.

Por otro lado, Derave y colaboradores (9) demostraron que la suplementación con 5gr de monohidrato de creatina administrados 3 veces al día durante 2 semanas en un periodo de inmovilización, seguido de 2,5gr de monohidrato de creatina al día durante 6 semanas en el proceso de rehabilitación, ya sea sola o en combinación con suplementación proteica, podría incrementar la expresión de GLUT-4 y, por tanto, mejorar la tolerancia a la glucosa. Contrariamente, Volek y colaboradores (10) concluyeron que la suplementación con 0,3gr/kg de monohidrato de creatina, administrados 3 veces al día durante 1 semana y, las 3 semanas posteriores, 0,05gr/kg de monohidrato de creatina al día, mientras realizaban ejercicios de fuerza 5 días a la semana durante 4 semanas en hombres sanos, jóvenes y entrenados, no hubo diferencias significativas en ningún parámetro relacionado con la Diabetes Mellitus entre grupos.

Gualano y colaboradores (11) demostraron que la administración de 0,3gr/kg de monohidrato de creatina diaria durante la primera semana, seguida de 0,15gr/kg diarios, combinada con ejercicio aeróbico de intensidad moderada y ejercicios de fuerza en hombres sanos y sedentarios, mejoró la tolerancia a la glucosa en comparación con el grupo control. Sin embargo, no se observó una mejora en la sensibilidad a la insulina. Además, en otro estudio realizado por el mismo grupo de investigación (14) en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo II que fueron suplementados con 5gr de monohidrato de creatina durante todo el ensayo clínico y combinaron ejercicio aeróbico de intensidad moderada con ejercicios de fuerza, observaron una reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y de la glucemia. No obstante, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones de insulina. Estos resultados se atribuyeron a una mejora de la translocación de GLUT-4. Según Alves y colaboradores (15) la reducción de los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el aumento de la translocación de GLUT-4 en los pacientes recientemente diagnosticados de Diabetes Mellitus tipo II suplementados con 5gr de monohidrato de creatina durante todo el ensayo clínico y que practicaron ejercicio físico estaba relacionado con un incremento de la expresión de la proteína quinasa activada por AMP (AMPK). Esta proteína se activa cuando aumenta la relación entre monofosfato de adenosina (AMP) y trifosfato de adenosina (ATP) en el interior de la célula, ajustando las vías metabólicas que consumen y producen ATP.

Forbes y colaboradores (16) evidenciaron que la suplementación de 0,3gr/kg de monohidrato de creatina al día durante 5 días, seguido de 0,1gr/kg al día, junto con un programa de

entrenamiento de intervalos de alta intensidad (HIIT) en mujeres sanas no se observaron diferencias en ningún parámetro relacionado con la diabetes entre los grupos. De manera similar, Oliveira y colaboradores (17) mostraron también que la suplementación de 5gr de monohidrato de creatina al día junto con ejercicios de fuerza en hombres y mujeres sanos y no deportistas tampoco se observaron diferencias en ningún parámetro relacionado con la diabetes entre los grupos.

Para finalizar, las revisiones (18, 19, 20) incluidas en el presente estudio, coinciden en que, aunque algunos estudios han mostrado resultados prometedores, especialmente cuando la creatina se combina con ejercicio físico, se necesitan más estudios para poder recomendar de manera definitiva la suplementación con creatina en pacientes con Diabetes Mellitus.

## **8 Conclusión.**

En base a la literatura científica actual, existe un número limitado de ensayos clínicos que investiguen los efectos de la suplementación con creatina en la mejora de parámetros bioquímicos asociados a la Diabetes Mellitus. Es necesario llevar a cabo más estudios para comprender mejor los efectos y el mecanismo subyacente en la relación entre la suplementación con creatina y la mejora del metabolismo de la glucosa. Esto permitirá determinar si la suplementación con creatina podría ser recomendada en el futuro para la prevención, tratamiento y control de la Diabetes Mellitus.

Se sugiere que futuros estudios tengan una duración superior a ocho semanas, incluyan pacientes con Diabetes Mellitus tipo I y tipo II, y utilicen creatina monohidrato con la patente Creapure® para garantizar la selección del mejor producto disponible en el mercado, y con todo ello ofrecer resultados de mayor fiabilidad.

## 9 Bibliografía.

1. International Diabetes Federation (IDF): Diabetes Atlas 2021. <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Sociedad Española de Diabetes (SED). <https://www.sediabetes.org/>
3. DeFronzo RA, Ferrannini E, Groop L, Henry RR, Herman WH, Holst JJ, Hu FB, Kahn CR, Raz I, Shulman GI, Simonson DC, Testa MA, Weiss R. Type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Dis Primers. [Internet]. 2015 [Consultado 26 feb 2024]; 23 (1): 15019. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189025/>
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care. [Internet]. 2024 [Consultado 26 feb 2024]; 1 (47): 20-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38078589/>
5. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev. [Internet]. 2000 [Consultado 26 feb 2024]; 80 (3): 1107-213. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10893433/>
6. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, Candow DG, Kleiner SM, Almada AL, Lopez HL. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. J Int Soc Sports Nutr. [Internet]. 2017 [Consultado 26 feb 2024]; 13 (14): 18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28615996/>
7. Kreider RB, Stout JR. Creatine in Health and Disease. Nutrients. [Internet]. 2021 [Consultado 26 feb 2024]; 29;13 (2): 447. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572884/>
8. Newman JE, Hargreaves M, Garnham A, Snow RJ. Effect of creatine ingestion on glucose tolerance and insulin sensitivity in men. Med Sci Sports Exerc. [Internet]. 2003 [Consultado 18 en 2024]; 35 (1): 69-74. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544638/>
9. Derave W, Eijnde BO, Verbessem P, Ramaekers M, Van Leemputte M, Richter EA, Hespel P. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. J Appl Physiol (1985). [Internet]. 2003 [Consultado 18 en 2024]; 94 (5): 1910-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12524381/>
10. Volek JS, Ratamess NA, Rubin MR, Gómez AL, French DN, McGuigan MM, Scheett TP, Sharman MJ, Häkkinen K, Kraemer WJ. The effects of creatine supplementation on muscular performance and body composition responses to short-term resistance

- training overreaching. *Eur J Appl Physiol*. [Internet]. 2004 [Consultado 18 en 2024]; 91 (5-6): 628-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14685870/>
11. Gualano B, Novaes RB, Artioli GG, Freire TO, Coelho DF, Scagliusi FB, Rogeri PS, Roschel H, Ugrinowitsch C, Lancha Jr AH. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. *Amino Acids*. [Internet]. 2008 [Consultado 18 en 2024]; 34 (2): 245-50. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17396216/>
  12. Ročić B, Bajuk NB, Ročić P, Weber DS, Boras J, Lovrenčić MV. Comparison of antihyperglycemic effects of creatine and metformin in type II diabetic patients. *Clin Invest Med*. [Internet]. 2009 [Consultado 18 en 2024]; 1;32 (6): E322. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20003839/>
  13. Ročić B, Znaor A, Ročić P, Weber D, Lovrenčić MV. Comparison of antihyperglycemic effects of creatine and glibenclamide in type II diabetic patients. *Wien Med Wochenschr*. [Internet]. 2011 [Consultado 18 en 2024]; 161 (21-22): 519-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21792527/>
  14. Gualano B, PAINNELI VDES, Roschel H, Artioli GG, Neves JR M, De Sá Pinto AL, Da Silva MER, Cunha MR, Otaduy MCG, Leite CDC, Ferreira JC, Pereira RM, Brum PC, Bonfá E, Lancha Jr AH. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. [Internet]. 2011 [Consultado 18 en 2024]; 43 (5): 770-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881878/>
  15. Alves CRR, Ferreira JC, de Siqueira-Filho MA, Carvalho CR, Lancha Jr AH Jr, Gualano B. Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for AMPK- $\alpha$ ? *Amino Acids*. [Internet]. 2012 [Consultado 18 en 2024]; 43 (4): 1803-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22349765/>
  16. Forbes SC, Sletten N, Durrer C, Myette-Côté É, Candow D, Little JP. Creatine monohydrate supplementation does not augment fitness, performance, or body composition adaptations in response to four weeks of high-intensity interval training in young females. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. [Internet]. 2017 [Consultado 18 en 2024]; 27 (3): 285-292. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768397/>
  17. Oliveira CLP, Antunes BMM, Gomes AC, Lira FS, Pimentel GD, Boulé NG, Mota JF. Creatine supplementation does not promote additional effects on inflammation and insulin resistance in older adults: a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr ESPEN*. [Internet]. 2020 [Consultado 18 en 2024]; 38: 94-98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690185/>

18. Solis MY, Artioli GG, Gualano B. Potential of creatine in glucose management and diabetes. *Nutrients*. [Internet]. 2021 [Consultado 18 en 2024]; 9;13 (2): 570. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572228/>
19. Pinto CL, Botelho PB, Pimentel GD, Campos-Ferraz PL, Mota JF. Creatine supplementation and glycemic control: a systematic review. *Amino Acids*. [Internet]. 2016 [Consultado 18 en 2024]; 48 (9): 2103-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306768/>
20. Delpino FM, Figueiredo LM. Does creatine supplementation improve glycemic control and insulin resistance in healthy and diabetic patients? A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. [Internet]. 2022 [Consultado 18 en 2024]; 47: 128-134. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35063192/>