



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ANDRÉ LUIZ ALBERNAZ BRANDÃO JÚNIOR

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA NA HOMEOSTASE GLICÊMICA
NO DIABETES TIPO 2**

BRASÍLIA, 2023

ANDRÉ LUIZ ALBERNAZ BRANDÃO JÚNIOR

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA NA HOMEOSTASE GLICÊMICA
NO DIABETES TIPO 2**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Faculdade de Ceilândia,
Universidade de Brasília/UnB como parte
dos requisitos básicos para a obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Tatiana Ramos Lavich

Co-orientadora: Profa. Dra. Fabiane Hiratsuka Veiga

BRASÍLIA, 2023

ANDRÉ LUIZ ALBERNAZ BRANDÃO JÚNIOR

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA NA HOMEOSTASE GLICÊMICA
NO DIABETES TIPO 2**

BANCA EXAMINADORA

Orientador(a): Prof(a). Dra Tatiana Ramos Lavich

Co-orientador(a): Prof(a). Dra Fabiane Hiratsuka Veiga

Prof(a). Dr Alexis Fonseca Welker

Prof(a). Dra Carine Royer

RESUMO

O diabetes tipo 2 é uma doença metabólica caracterizada pela redução da secreção de insulina pelas células β -pancreáticas e pela resistência à insulina, fatores que somados acarretam na hiperglicemia. A suplementação com creatina tem sido vinculada como um adjuvante ao tratamento da hiperglicemia pela suposta melhora dos níveis de glicemia. Em razão disso, o objetivo deste trabalho é investigar os efeitos da suplementação com creatina no controle glicêmico no diabetes tipo 2, bem como seus mecanismos moleculares, somados a prática de atividade física. O estudo se trata de uma revisão integrativa da literatura, o levantamento bibliográfico foi realizado nos periódicos PubMed, Scopus e Google Scholar, sendo contemplados, através do recorte temporal, artigos publicados nos últimos 15 anos. Os estudos envolvendo a suplementação com creatina em animais apresentaram resultados controversos, não houve um consenso entre os protocolos adotados, assim os resultados observados foram atribuídos ao tipo de protocolo adotado por cada autor. Os estudos envolvendo a suplementação com creatina associada a prática de atividade física em humanos foram convergentes sobre as modificações no metabolismo da glicose. A creatina foi associada a diminuição dos níveis de glicemia através do aumento da expressão de proteínas GLUT4 e AMPK. Deste modo, a suplementação com creatina é um possível adjuvante na terapia de doenças relacionadas ao metabolismo da glicose sendo potencializada pela prática de atividade física.

Palavras-chave: Diabetes tipo 2, Creatina, Metabolismo da glicose, Atividade física.

ABSTRACT

Type 2 diabetes is a metabolic disease characterized by reduced insulin reduction by pancreatic β cells and insulin resistance, factors that together lead to hyperglycemia. Creatine supplementation has been linked as an adjunct to the treatment of hyperglycemia by supposedly improving blood glucose levels. Therefore, the objective of this work is to investigate the effects of creatine supplementation on glycemic control in type 2 diabetes, as well as its molecular controls, added to the practice of physical activity. The study is an integrative literature review, the bibliographical survey was carried out in the journals PubMed, Scopus and Google Scholar, being contemplated, through the temporal cut, articles published in the last 15 years. Studies involving creatine supplementation in animals showed controversial results, there was no consensus between the adopted protocols, so the observed results were attributed to the type of protocol adopted by each author. Studies involving creatine supplementation associated with the practice of physical activity in humans converged on changes in glucose metabolism. Creatine has been associated with lowering blood glucose levels through increased expression of GLUT4 and AMPK proteins. Thus, creatine supplementation is a possible adjuvant in the therapy of diseases related to glucose metabolism, being enhanced by the practice of physical activity.

Keywords: Type 2 diabetes, Creatine, Glucose metabolism, Physical activity.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Akt1	Proteína quinase
AMPK	Proteínas quinases ativadas por monofosfato de adenosina
ASC	Área sob a curva
Cr	Creatina
CrT	Creatina total
DCr	Diabetes e creatina
DEX	Dexametasona
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
GB	Glibenclamida
GLUT4	Transportador de glicose 4
HbA1c	Hemoglobina glicada
HOMA-IR	Modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina
IR-B	Receptor de insulina
MAPK	Proteína quinase ativada por mitógenos
MF	Metformina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCr	Fosfocreatina
PI3K	Fosfatidilinositol 3-quinase
TCr	Treinamento e creatina
TOTG	Teste oral de tolerância à glicose
VO2	Volume de oxigênio

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Tabela 1. Estratégia de pesquisa.....	17
Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos escolhidos a partir do modelo prisma.....	18
Tabela 2. Efeito da suplementação de creatina associada ao exercício no metabolismo da glicose em animais.....	21
Tabela 3. Efeito da suplementação de creatina associada ao exercício físico no metabolismo da glicose em humanos.....	24
Tabela 4. Comparação entre os efeitos dos medicamentos antidiabéticos e da suplementação com creatina no controle da glicemia em diabéticos tipo 2 recém detectados.....	26

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	8
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	10
2.1.1.	Metabolismo da glicose no DM2.....	10
2.1.2.	Resistência à insulina.....	11
2.1.3.	Influência da suplementação com creatina no GLUT4.....	11
2.1.4.	Influência da suplementação com creatina na AMPK.....	12
3	JUSTIFICATIVA.....	14
4	OBJETIVOS.....	15
4.1.1.	Objetivo geral.....	15
4.1.2.	Objetivo específico.....	15
5	METODOLOGIA.....	16
6	RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	19
7	CONCLUSÃO.....	27
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença metabólica crônica de importante relevância à saúde pública. É caracterizada pela desregulação do metabolismo de macronutrientes como proteínas, lipídeos e carboidratos, fatores que somados desencadeiam uma secreção de insulina prejudicada, resistência à insulina ou uma combinação de ambos (DEFRONZO et al., 2015).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), ocorreu um aumento exponencial de pessoas diabéticas com mais de 18 anos desde a década de 80, estima-se que em 2014 existiam 422 milhões de diabéticos adultos, valor 3,9 vezes maior quando comparado ao ano de 1980, que totalizaram 108 milhões. Uma das principais respostas para esse aumento é o crescimento populacional, aumento da senilidade e o aumento da prevalência da DM2 em cada idade (WHO et al., 2016).

A sinalização da insulina, em indivíduos saudáveis, inicia-se através da secreção desse hormônio pelas células β -pancreáticas quando há um aumento dos níveis de glicose no sangue. Em seguida, a insulina se liga ao seu receptor presente na membrana plasmática dos hepatócitos, miócitos e adipócitos. A ativação do receptor desencadeia uma cascata de reações de fosforilação de substratos presentes no citoplasma celular. As reações moleculares desencadeadas no meio intracelular levam a reações que resultam na redução da glicemia. As vias intracelulares iniciadas produzem alterações metabólicas que levam ao aumento do metabolismo da glicose (PINTO et al., 2016).

A redução glicêmica também está associada ao aumento do transporte da glicose do meio intersticial para o meio intracelular. Esse processo envolve a ativação da enzima fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que quando fosforilada tem a função de translocar vesículas citoplasmáticas enriquecidas com transportadores de glicose 4 (GLUT4) para a membrana celular, proporcionando um aumento da expressão desse transportador na membrana e assim aumentando o influxo da glicose na célula (PINTO et al., 2016).

A desordem metabólica observada no DM2, geralmente, inicia-se com uma deficiência qualitativa da insulina, ou seja, a resistência à insulina. Um quadro caracterizado por manifestação da síndrome metabólica que, quando está associado a obesidade, é considerado um estágio de pré-diabetes. Neste estágio ocorre

hiperinsulinemia compensatória, ou seja, quando a diminuição das ações biológicas da insulina é compensada pelo aumento da sua secreção (FARIA et al.,2014).

O excesso de peso, produzido por uma alimentação hipercalórica, é o principal fator que reduz a ação da insulina. Com a superestimulação das células β -pancreáticas, essa condição evolui para uma deficiência quantitativa de insulina levando a hiperglicemia e conseqüentemente a instalação do quadro diabético. O controle do DM2 pode ser realizado por intervenções não farmacológicas que objetivam a redução do peso corporal como, nutrição dietética e práticas de atividade física associadas ou não ao tratamento farmacológico (SOLIS et al., 2021).

Nos últimos anos, a suplementação com creatina (α -metil guanidina-ácido acético) tem sido utilizada como um adjuvante ao tratamento do DM2 pela suposta melhora no controle glicêmico e sensibilização à insulina. (SOLIS et al.,2021). A creatina é um derivado aminoacídico formado a partir dos aminoácidos arginina, glicina e metionina, encontrada no corpo humano na sua forma livre e fosforilada. Fisiologicamente, ela é sintetizada pelo fígado, rins e pâncreas e também pode ser encontrada, de forma exógena, em alimentos e suplementos com alta biodisponibilidade dessa proteína (LOPES, 2014).

Diversos trabalhos buscam associar a suplementação de creatina com o aumento da sensibilidade dos tecidos à ação da insulina, ou seja, redução da resistência insulínica. Esse efeito poderia prevenir o desenvolvimento de DM2 e melhorar o controle glicêmico dos indivíduos diabéticos. Além disso, teria a capacidade de promover a redução das doses administradas dos medicamentos antidiabéticos, diminuindo o risco da ocorrência de reações adversas e tolerância medicamentosa (PINTO et al.,2016; LEWGOOD et al., 2021).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1.1. Metabolismo da glicose no DM2

O DM2 é uma síndrome metabólica que, geralmente, apresenta uma combinação da deficiência parcial da produção de insulina junto a resposta reduzida do corpo a esse hormônio, denominada resistência à insulina. Dessa forma, não há efetiva ação hipoglicemiante da insulina, uma vez que a captação da glicose pelas células está reduzida e as vias metabólicas hiperglicemiantes, como a gliconeogênese, estão mais ativas o que corrobora ainda mais para o aumento da glicemia, mesmo com altos níveis de insulina no sangue (BERTONHI, 2018).

Altas concentrações plasmáticas desse monossacarídeo, intitulada hiperglicemia, são uma das principais causas de insuficiência em vários órgãos, especialmente olhos, rins, nervos, cérebro, coração e vasos sanguíneos devido à redução do fluxo sanguíneo capilar, diminuindo assim a oxigenação e nutrição celular (MUNHOZ et al., 2014).

Visando amenizar os prejuízos ocasionados pelo descontrole do diabetes, a suplementação com creatina associada ao exercício físico tem sido bastante relacionada a um dos tratamentos não farmacológicos dessa patologia (SOLIS et al., 2021). Diversos estudos tentam demonstrar que a creatina é capaz de aumentar a sensibilidade à insulina devido à indução da translocação do GLUT4, promovida ou não por proteínas quinases ativadas por monofosfato de adenosina (AMPK), para o sarcolema, esse acréscimo de transportadores conseguem atenuar a intolerância a glicose (ALVES et al., 2012).

Existem diversas opções de tratamentos medicamentosos para o DM2, dentre as classes farmacológicas, podemos encontrar atuações hipoglicemiantes e anti-hiperglicemiantes com administrações orais e injetáveis que apresentam diferentes concentrações, tempos de ação e esquemas posológicos (OLIVEIRA et al., 2018).

A possibilidade do uso da creatina no tratamento do diabetes infere que, tratamentos alternativos como este, possam promover ganhos clínicos para pacientes que apresentam efeitos colaterais ou tolerância medicamentosa por determinados fármacos antidiabéticos, possibilitando a substituição ou redução da dose dos medicamentos. Esta analogia é sustentada por ROCIC et al (1999 v.48, n5) e BAJUK

(2001 p.430), que em seus trabalhos, observaram que o uso da creatina apresentou efeito no controle da glicemia semelhante à sulfonilureias e biguanidas.

2.1.2. Resistência à insulina

A insulina é um hormônio polipeptídico com função anabólica e sua produção ocorre pelas células-beta pancreáticas quando os níveis de glicose no sangue se encontram elevados. Sua ação ocorre em diversos tipos de tecidos com maior recorrência no músculo esquelético, tecido adiposo e fígado. Em relação a sua atividade metabólica imediata, é possível citar o aumento da captação de glicose, inibição da produção hepática de glicose, aumento da síntese de glicogênio, proteínas e ácidos graxos, tal como a inibição da lipólise e proteólise, dentre outras funções (PAULI et al.,2009).

A resistência à insulina pode ser definida pela diminuição das ações biológicas da insulina na sinalização e metabolismo da glicose. Para compensar essa anomalia, as células betas pancreáticas promovem o aumento da produção e secreção desse hormônio, promovendo um quadro hiperinsulinêmico, enquanto a tolerância a glicose geralmente permanece regular. É importante ressaltar que essa situação ocorre apenas em tecidos cujas células são insulino-dependentes, ou seja, que necessitam inalteravelmente da ligação desse polipeptídeo nos receptores de insulina para promover a entrada da glicose. Essa compensação resulta em longo prazo na falência das células beta e consequente insulinopenia (FARIA et al.,2014).

Um dos maiores desafios do diabetes é encontrar medidas não farmacológicas que sejam eficientes no aumento da sensibilidade à insulina. A orientação nutricional associada com atividade física é considerada uma terapia de primeira escolha, uma vez que, quando somadas, são capazes de promover uma melhora na sensibilidade a insulina. Além disso, hábitos saudáveis auxiliam no controle de outros fatores de risco associados a complicações cardiovasculares, tais como: estresse oxidativo, hipercolesterolemia e gordura visceral (SILVA et al.,2010).

2.1.3. Influência da suplementação com creatina no GLUT4

O transportador de glicose 4 é uma das 14 proteínas transportadoras de glicose, o qual permite realizar a difusão facilitada da glicose, por gradiente de concentração, do meio extracelular para o intracelular através da membrana

plasmática. Apesar de possuir uma menor cinética quando comparada aos outros transportadores, apresenta uma maior afinidade pela molécula de glicose (MACHADO et al.,2006).

Esse transportador é classificado como insulino-dependente, pois necessita da presença desse hormônio para conseguir capturar a glicose circulante e transportá-la para dentro da célula. Basicamente sem a estimulação da insulina, a concentração de GLUT4 na membrana celular é extremamente baixa, encontrando-as armazenadas em pequenas vesículas citoplasmáticas. Após a estimulação da insulina, ocorre a translocação desse transportador para a membrana celular que aumenta o influxo de glicose (FOSTER et al.,2000).

A correlação entre a suplementação com creatina na estimulação do GLUT4 vem sendo estudada por diversos pesquisadores a fim de embasar prescrições desse suplemento em condutas clínicas para o tratamento da hiperglicemia. O acréscimo desse transportador na membrana celular pode resultar no aumento da tolerância a glicose e na sensibilização da insulina, fatores que, quando combinados, promovem uma redução da glicemia e melhora na ação anabólica da insulina (SOLIS et al.,2021).

É possível encontrar esse transportador de glicose de forma abundante em vesículas citoplasmáticas dentro das células de alguns tecidos como, músculo esquelético, cardíaco (não insulino-dependente) e adiposo. Gualano *et al.* (2011), em seus estudos, observaram que a associação da suplementação de creatina com a prática de atividade física, promoveu aumento da translocação do GLUT4 para o sarcolema, uma fina camada de tecido conjuntivo que envolve as fibras musculares, portanto é possível inferir que grande parte da efetividade dessa terapia se deve a potencialização do transporte e consumo de glicose pelas células musculares.

2.1.4. Influência da suplementação com creatina na AMPK

A AMPK é uma enzima heterotrimérica que realiza fosforilação proteica e está envolvida no controle energético das células, essa molécula pode ser encontrada em órgãos como o fígado, no músculo esquelético e em tecidos nervosos. Sua ativação é promovida pelo desequilíbrio energético causado pela contração muscular, dentre outros fatores (FERRARI *et al.*,2019).

Uma das vias da captação de glicose é regulada pela AMPK, que contribui por intermédio de dois mecanismos: aumento da sensibilidade a insulina e o aumento da translocação de GLUT4. Sabe-se que a maior parte da glicose do plasma é retirada para utilização muscular, atuando de forma expressiva na estimulação da captação de glicose, sendo extremamente relevante para promoção da homeostasia glicêmica (SANTOMAURO *et al.*,2008).

Neste contexto, outra atuação do AMPK é a capacidade de induzir o processo de glicólise no fígado, denominada como uma sequência metabólica que leva a conversão da glicose em duas moléculas menores de ácido pirúvico, portanto, o aumento da concentração dessa proteína consegue acelerar o consumo de glicose e por consequência, reduz a glicemia (CASTRO *et al.*,2020).

Em estudos realizados por ALVES (2012), foi encontrada uma correlação entre a suplementação com creatina e a AMPK. Foi verificado que o consumo de creatina durante um curto período foi capaz de aumentar significativamente as expressões de AMPK, sustentando este resultado, houve uma relação direta entre o aumento dessa enzima com o aumento de GLUT4. Por fim, foi observada a presença de uma relação inversa entre o AMPK e a hemoglobina glicada (HbA1c), ou seja, maiores expressões dessa enzima resultaram em menores taxas de HbA1c.

3. JUSTIFICATIVA

O DM2 é um problema de saúde pública que requer um acompanhamento permanente e cuidados multidisciplinares. Considerada uma doença crônica e incurável, sua prevalência tem aumentado de forma expressiva e tornou-se objeto de estudo de diversos trabalhos. Existem vários tipos de tratamentos que podem ser estabelecidos no controle da glicemia, entre eles é possível citar a prática de atividade física, terapias nutricionais, suplementos alimentares e tratamentos farmacológicos (MENDES *et al.*,2013).

Devido a lenta e gradual evolução dos sintomas do diabetes, se faz necessário a conscientização e o desenvolvimento de novas tecnologias capazes de identificar precocemente uma predisposição para evitar os agravos dessa doença (DA SILVA *et al.*,2019).

A suplementação com creatina é um dos recursos ergogênicos mais utilizados por atletas, ou seja, capaz de melhorar o desempenho esportivo. Isso deve-se principalmente ao seu efeito anabólico no ganho de massa muscular. Entretanto, esse suplemento também pode ser inserido em esquemas terapêuticos, como um adjuvante, no tratamento de diversas doenças como sarcopenia, osteoporose e DM2 (KREIDER *et al.*,2021).

Desta forma, uma revisão integrativa contemplando diversos estudos científicos sobre os efeitos da suplementação com creatina no controle da glicemia em DM2 contribui para ampliar a possibilidade de abordagens não farmacológicas, como tratamento adjuvante, de doenças relacionadas ao metabolismo da glicose.

4. Objetivo

4.1.1. Objetivo geral

Investigar os efeitos da suplementação com creatina no controle da glicemia no diabetes tipo 2.

4.1.2. Objetivo específico

Investigar os mecanismos moleculares desencadeados pela creatina na redução da glicemia.

Investigar a ação da creatina nas células β -pancreáticas.

Investigar o efeito da atividade física somado a suplementação com creatina no metabolismo glicêmico.

5. METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido através de uma revisão integrativa da literatura que aborda os efeitos da suplementação com creatina no metabolismo da glicose de animais e humanos, saudáveis ou diabéticos tipo 2, praticantes ou não de atividades físicas. O levantamento bibliográfico foi realizado nas bases de dados: PubMed, Scopus e Google Scholar. O recorte temporal contemplou artigos publicados nos últimos 15 anos, correspondendo a janeiro de 2008 a janeiro de 2022.

Conforme a tabela 1, foram empregados os descritores “creatine” e “diabetes mellitus type 2” em cada base de dados, e o resultado dessas buscas foram combinados utilizando o booleano “AND”. Por fim, realizou-se o cruzamento dos resultados das pesquisas em diferentes periódicos, desconsiderando quaisquer duplicatas encontradas.

A pré-seleção ocorreu manualmente pela escolha de títulos e resumos relevantes, sendo excluídos os estudos considerados impertinentes. Posteriormente os artigos pré-selecionados foram excluídos com base nos critérios de inclusão e exclusão. Consequente, foram realizadas buscas de artigos no “Google Scholar” com o objetivo de complementar a revisão de literatura utilizada neste trabalho e todas as referências bibliográficas dos artigos selecionados decorreu-se de forma manual.

Os critérios de inclusão foram: (a) Ensaios clínicos controlados em indivíduos saudáveis ou diabéticos tipo 2, praticantes ou não de atividade física, que investiguem quaisquer alterações no metabolismo da glicose causadas pela suplementação com creatina; e (b) Estudos controlados em animais saudáveis ou diabéticos induzidos experimentalmente, praticantes ou não de atividade física, que investiguem quaisquer alterações no metabolismo da glicose causadas pela suplementação com creatina.

Os critérios de exclusão foram: a) Estudos não controlados ou não prospectivos controlados, ou qualquer tipo de estudo retrospectivo, protocolos de estudos, editoriais, revisões sistemáticas, revisões de literatura e pesquisas qualitativas; (b) Estudos realizados in vitro; (c) Estudos envolvendo animais diferentes de ratos e camundongos; (d) Estudos em idiomas que não inglês e português.

Tabela 1. Estratégia de pesquisa

Bases de dados	Componentes de busca	Número de resultados encontrados
Pubmed	Componente 1: Creatine	n = 3949
	Componente 2: 'Diabetes mellitus type 2'	n = 37346
	Componente 1 e 2 Creatine AND 'Diabetes mellitus type 2'	n = 41
Scopus	Componente 1: Creatine	n = 18337
	Componente 2: 'Diabetes mellitus type 2'	n = 310597
	Componente 1 e 2: Creatine AND 'Diabetes mellitus type 2'	n = 105

A estratégia de busca consiste na pesquisa dos dois descritores separados em cada base de dados, e os resultados dessas buscas foram combinados utilizando o operador booleano "AND" para restringir a quantidade de artigos.

Na figura 1 é possível observar o fluxograma da literatura selecionada. A busca resultou em um total de 152 artigos, dos quais 6 eram duplicatas, sendo 41 artigos referentes a base de dados Pubmed, 105 artigos referentes a base de dados Scopus e 6 adicionados por meio de outras fontes. Após realizar a análise de títulos e resumos, foram selecionados 14 artigos para leitura completa dos textos e excluídos 132 dos quais não respondiam ao problema de pesquisa.

Após a leitura completa dos escritos, realizou-se a triagem pelos critérios de inclusão e exclusão, cuja seleção contemplou 5 artigos. Ao final deste processo, foi realizada a seleção de mais 5 artigos na plataforma "Google Scholar" que se enquadraram em todos os critérios para concluir a pesquisa. A amostra final foi composta por 10 artigos incluídos para revisão; 4 artigos envolvendo animais, 4 artigos envolvendo humanos e 2 artigos envolvendo comparações com fármacos antidiabéticos.

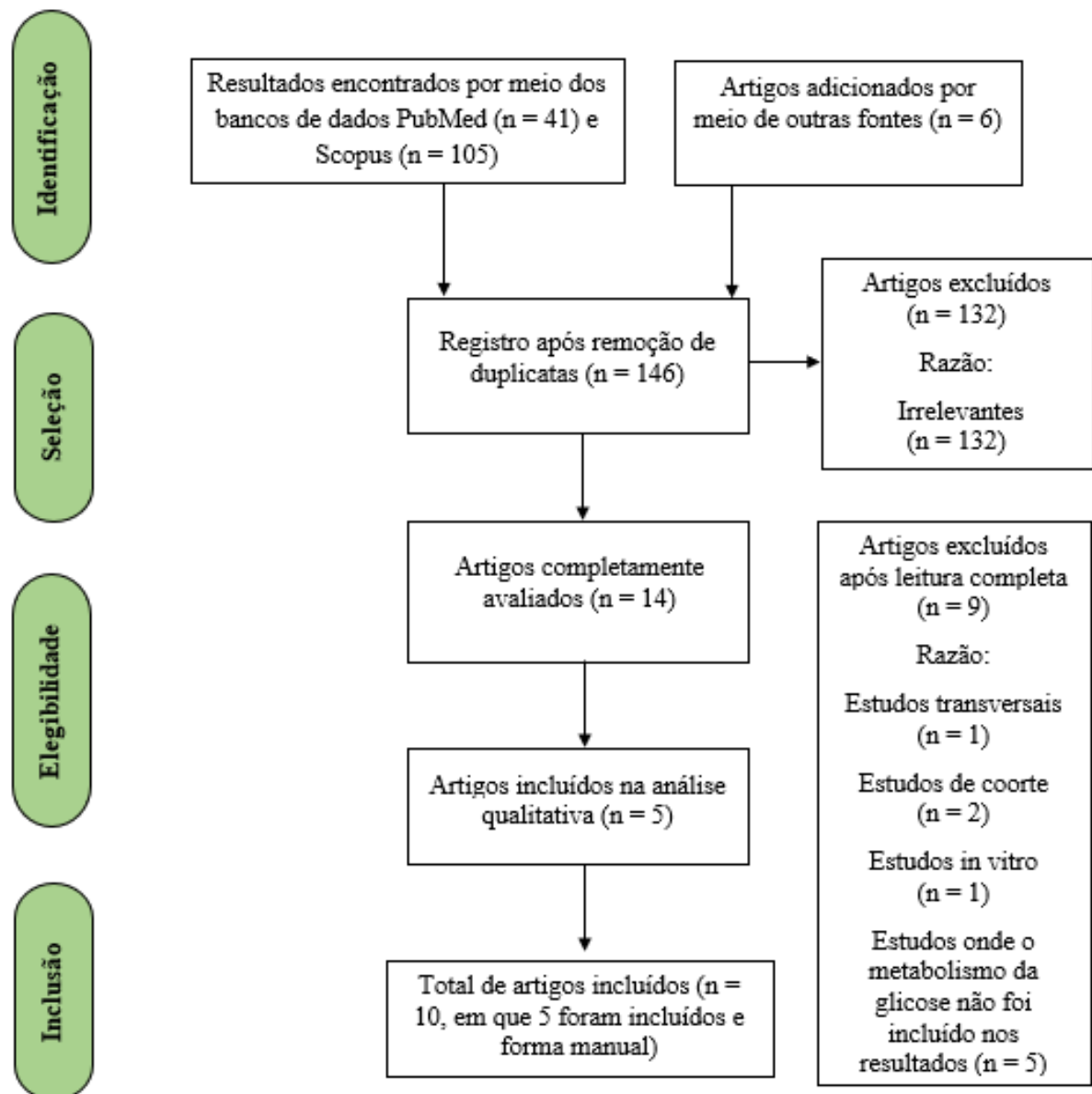


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção dos artigos escolhidos a partir do modelo prisma.

6. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O exercício físico vem sendo tratado como uma prática importante no controle da glicemia no DM2, sempre estando correlacionado a regimes dietéticos e agentes hipoglicemiantes/anti-hiperglicemiantes. A atividade física regular associada a uma suplementação de creatina induz alterações metabólicas benéficas, sendo associada a melhora da captação de glicose muscular, melhora da sensibilidade a insulina e aumento do conteúdo de glicogênio muscular (PAULI *et al.*, 2009).

Ao analisar alguns dos estudos realizados em ratos Wistar machos, é notória a presença de resultados contraditórios a literatura base. No trabalho realizado por NICASTRO *et al.* (2012), a ingestão de 5g/kg/dia de creatina via água potável pelos animais não atenuou a hiperglicemia proporcionada pelo tratamento com dexametasona. O grupo submetido a dexametasona e creatina (DEX-Cr) apresentou uma glicose sérica mais elevada em comparação ao grupo controle, este achado corrobora para um suposto efeito negativo da creatina no controle da glicemia. Além disso, foi observado que o grupo DEX-Cr apresentou um aumento na insulina sérica, sendo possível concluir que a suplementação com creatina foi capaz de agravar a resistência à insulina induzida pelo glicocorticoide. Em relação ao GLUT4, os autores não detectaram alterações significativas da concentração intracelular desta proteína. Entretanto, o grupo DEX-Cr apresentou uma diminuição significativa da translocação de GLUT4 para o sarcolema quando comparada ao grupo submetido apenas a dexametasona. Os autores sugerem que estes resultados se devem as altas doses de dexametasona administradas para induzir a hiperglicemia, o que levou a perda grave de musculatura. Outros estudos, que relacionaram a utilização de dexametasona com a perda de musculatura de ratos, demonstraram, que mesmo em doses mais baixas, o glicocorticoide é capaz de proporcionar uma redução média da massa muscular e da área da fibra muscular (RAFACHO *et al.* 2008; GILSON *et al.* 2007).

FREIRE *et al.* (2008) estudaram os efeitos da ingestão de creatina associada a prática de atividade física no metabolismo de ratos Wistar machos. Os animais do grupo experimental foram alimentados com ração contendo 2% sob forma de creatina monoidratada associada a prática regular de natação com carga de 2 a 5% de seu peso amarrado em seu corpo. Os autores observaram que houve uniformidade na

captação de glicose dos grupos estudados, o conteúdo de glicogênio hepático e do quadríceps não apresentou alteração significativa, mesmo quando os animais foram submetidos a alterações de tempo e cargas no protocolo de treinamento. Quanto ao teste oral de tolerância à glicose (TOTG) os autores do estudo não observaram respostas consideravelmente diferentes devido à baixa alteração na área sob a curva (ASC) analisada. Um dos fatores que podem justificar esses achados é o tipo de fibra do músculo escolhido. Os estudos que mostraram aumento significativo do conteúdo de glicogênio muscular utilizaram músculos cujas fibras apresentam alta capacidade oxidativa (DERAVE *et al.* 2003; MALAISSE *et al.* 2005). Desta forma, a divergência dos resultados pode ser justificada pela diferença do músculo adotado. Outro fator relevante é a possível inefetividade do protocolo de treinamento em gerar adaptações no metabolismo glicídico quando associado a creatina para esta finalidade, uma vez que estudos demonstram efeitos sinérgicos da creatina ao exercício na captação da glicose bem como na redução da resistência à insulina (LOON *et al.* 2004; SOUZA *et al.* 2006).

MEDEIROS (2019) em seus estudos abordando ratos Wistar diabéticos induzidos como grupo experimental, adotou um regime alimentar dividido em duas fases, com ausência de atividade física, por um período total de 40 dias. A primeira ração foi enriquecida a 13% de seu conteúdo sob forma de creatina, sendo fornecida para os animais durante 5 dias e a segunda ração apresentava uma concentração de creatina de 2% sendo fornecida por 35 dias. O grupo de ratos diabéticos suplementados com creatina (DCr) apresentou uma redução significativa da glicemia em jejum, isso demonstra que a creatina apresenta uma eficácia no controle da hiperglicemia. Uma provável explicação para este achado é o possível aumento da expressão e translocação do GLUT4 nas células musculares, como visto em trabalhos realizados por outros autores (OP'T EIJNDE *et al.*, 2001; JU *et al.*, 2005). Em adição, foram observadas diminuições significativas na expressão de algumas enzimas da principal via metabólica responsável pela manifestação da hiperglicemia em jejum no diabetes, a gliconeogênese. Os resultados sugerem que a creatina foi capaz de reduzir este processo a nível sistêmico, apresentando um possível efeito protetor ao tecido hepático e um efeito anticatabólico, o que explica uma menor perda de peso no grupo DCr em relação ao grupo diabético não suplementado com creatina.

Para avaliar os efeitos da creatina nos indicadores do metabolismo glicídico do músculo esquelético dos ratos ARAÚJO *et. al.* (2013) optou por submeter os animais a um regime de treino com máxima intensidade. Com o objetivo de saturar as concentrações iniciais de creatina no organismo, forneceram ao grupo experimental ração enriquecida a 13% de creatina durante 7 dias e posteriormente uma ração de manutenção enriquecida a 2% durante 55 dias. O exercício mostrou ser mais influente na perda de peso do que a suplementação isolada com creatina, entretanto os grupos treinados e suplementados (TCr) apresentaram uma melhor manutenção do peso em relação ao grupo treinado não suplementado (T). O músculo sólio foi avaliado e notou-se que a oxidação da glicose aumentou consideravelmente enquanto a produção de lactato diminuiu, estas observações também foram descritas por OYONO-ENGUELLE *et. al.* (1990) em humanos e GOBATTO *et. al.* (2001) em ratos, uma vez que o aumento da concentração plasmática de lactato e uma menor concentração de lactato no músculo foi associada ao maior efluxo muscular de lactato durante o exercício em indivíduos e animais bem condicionados. Os resultados demonstram que a suplementação com creatina em conjunto ao treinamento físico melhorou o metabolismo glicídico muscular dos ratos. Diversos trabalhos tem demonstrado que a suplementação com creatina por um tempo mais prolongado reduz as concentrações plasmáticas dos marcadores de fadiga muscular proporcionando maior desempenho e condicionamento atlético (WILLOUGHBY & ROSENE, 2001; VOLEK, et al., 1999). Outro parâmetro destacado pelos autores foi ASC da glicose durante o TOTG. Os animais TCr apresentaram um TOTG menor em comparação a todos os grupos controle. Portanto, de acordo com os achados, é possível afirmar que a utilização da creatina como suplemento alimentar aliada ao exercício físico foi capaz de melhorar a tolerância à glicose, reduzir a resistência à insulina e sua hipersecreção nos animais ao final do experimento.

Os estudos que avaliaram os efeitos da suplementação da creatina associada ao exercício no metabolismo da glicose em animais estão resumidos na tabela 2.

Tabela 2. Efeito da suplementação de creatina associada ao exercício no metabolismo da glicose em animais

Autores	Modelo	Dieta e protocolo de treinamento	Principais descobertas
			† Glicose sérica de DEX-Cr;

Nicastro <i>et al.</i> 2012	Ratos Wistar machos	Administração de 5g/kg/dia de Cr e/ou DEX via água potável durante 7 dias Treino: Ausente	↑ Insulina sérica de DEX-Cr; ↑ Resistência à Insulina de DEX-Cr; ↓ Translocação de GLUT4 de DEX-Cr.
Freire <i>et al.</i> 2008	Ratos Wistar machos	Ração contendo 2% de Cr monoidratada durante 4 e 8 semanas Treino: Natação com carga entre 2 a 5% de seu peso	↔Captação da glicose de TCr; ↔ASC de glicose durante TOTG de TCr; ↔Conteúdo de glicogênio hepático e quadríceps de TCr.
Medeiros. 2019	Ratos Wistar machos	Ração isocalórica em 2 fases, ração enriquecida a 13% de Cr durante 5 dias e 2% durante 35 dias Treino: Ausente	↓ Hiperglicemia em jejum de DCr; ↓ Gliconeogênese a nível sistêmico de DCr; ↓ Perda de peso de DCr;
Araújo <i>et al.</i> 2013	Ratos Wistar machos	Ração isocalórica em 2 fases, ração enriquecida a 13% de Cr durante 7 dias e 2% durante 55 dias Treino: Corrida intensa	↓ Perda de peso de T em relação a TCr; ↓ ASC de glicose durante o TOTG de TCr; ↓ Produção de Lactato de TCr.

Nota: ↑: aumentou; ↓: diminuiu; ↔: não alterou; DEX: dexametasona; Cr: creatina; TCr: Treinamento e Creatina; DCr: diabetes e creatina; ASC: área sob a curva; TOTG: teste oral de tolerância à glicose.

Estudos que envolveram a suplementação com creatina em humanos se mostraram mais promissores quando comparados aos experimentos em modelo animal. Entretanto, um estudo randomizado realizado por OLIVEIRA *et al.* (2020) mostrou que a ingestão de 5g/dia de creatina associada a atividades físicas de resistência durante 12 semanas não foi capaz de melhorar os biomarcadores inflamatórios e a resistência à insulina em idosos saudáveis. Em relação aos valores de glicose e insulina em jejum não foi possível observar uma melhora significativa desses parâmetros. Uma das hipóteses sugeridas para explicar a inefetividade da intervenção foi o tipo de exercício adotado e a escolha do grupo amostral, uma vez que indivíduos normoglicêmicos são refratários ao efeito da creatina sobre a homeostasia glicêmica.

Em contraponto, os trabalhos realizados por ALVES *et al.* (2012) apresentaram resultados mais animadores. Através de um estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo foi possível analisar que a ingestão de 5g/dia de creatina associada ao exercício aeróbico e de resistência por 12 semanas foi capaz de aumentar a expressão de AMPK quando comparado ao grupo placebo. Apoiando esse resultado, foi possível observar uma relação sinérgica entre as alterações nos níveis

de AMPK e alterações nos níveis de GLUT4. Este achado reforça uma provável interação de AMPK como mediador da translocação de GLUT4 induzida pela contração muscular. Além disso, foi encontrada uma correlação de proporção inversa entre AMPK e os níveis de H1bAc. Portanto, as alterações na translocação de GLUT4 foram inversamente relacionadas as alterações nos níveis de H1bAc. Esses achados sugerem que o efeito da creatina é mediado pelo aumento da expressão de AMPK combinado com o aumento da translocação de GLUT4 que resulta na diminuição dos níveis de Hb1aC. Por fim, verificou-se que não houve diferença quanto a expressão dos receptores de insulina e proteínas quinase entre os grupos.

Em um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes com DM2, GUALANO *et al.* (2011) conferiu 5g/dia de creatina associada a uma rotina de treinos aeróbicos e de resistência por 12 semanas. Como consequência da suplementação, foi observada uma redução nos níveis de HbA1c em comparação ao grupo placebo. Em relação ao conteúdo de fosfocreatina muscular, os pacientes que suplementaram com creatina apresentaram um aumento significativo neste biomarcador, subsequente a uma melhora no perfil glicídico. A translocação de GLUT4 em indivíduos com DM2 se encontra abaixo do normal quando comparado a pacientes saudáveis. Portanto, vale ressaltar que neste estudo a atividade física isolada foi capaz de melhorar o transporte deficitário dessa proteína, porém essa resposta foi potencializada pela suplementação, sugerindo que a creatina é capaz de agir diretamente na fisiopatologia desta enfermidade, atenuando a hiperglicemia e favorecendo o controle glicêmico. O estudo citado estabeleceu o protocolo de prática de atividade física 3 vezes por semana, cuja recomendação é feita pela Associação Americana de Diabetes. Entretanto, foi observada uma falha na adesão do treinamento físico entre os grupos. Além disso, a curta duração do protocolo de treinamento foi um dos fatores responsáveis pela baixa efetividade no controle da glicemia. Deste modo, o programa de treino escolhido não atingiu níveis de frequência suficientes para promover grandes melhorias no perfil glicídico, tornando difícil distinguir se as descobertas resultaram da suplementação com creatina ou de sua interação com a prática de atividade física. Uma vez que, outros trabalhos demonstraram o efeito sinérgico entre creatina e atividade física na promoção da homeostase glicêmica (PINTO *et al.*, 2016).

Em outro estudo, GUALANO *et al.* (2008) submeteram homens saudáveis e sedentários a uma rotina de exercício aeróbico a 70% do volume de oxigênio máximo por 12 semanas. A suplementação foi dividida em 2 fases, uma primeira fase de saturação a 0,3g/kg/dia de creatina por 1 semana e uma de manutenção 0,15g/kg/dia por 11 semanas. Os autores observaram uma diminuição significativa da ASC de glicose no TOTG durante o período de treino para ambos os grupos. Todavia é importante destacar que em todos os períodos, o grupo suplementado apresentou uma maior diminuição da ASC do que o grupo placebo, indicando um efeito aditivo da creatina. Ao analisar o HOMA-IR e a insulina em jejum, não foram verificadas quaisquer alterações relacionadas a esses parâmetros, evidenciando uma ausência de estimulação das células β -pancreáticas. Embora, os mecanismos pelo qual a creatina atue na melhora da homeostasia glicêmica não sejam totalmente conhecidos, é evidente que o seu efeito na redução da tolerância à glicose não envolve hiperinsulinemia. A suplementação com creatina associada ao treino aeróbico, confere uma possibilidade adicional na seleção de protocolos de tratamento de doenças caracterizadas por distúrbios hiperglicêmicos como a síndrome metabólica e o DM2. Os estudos em humanos que avaliam esses os efeitos fisiológicos estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3: Efeito da suplementação de creatina associada ao exercício físico no metabolismo da glicose em humanos.

Autores	Amostra	Design de estudo	Dieta e protocolo de treinamento	Principais descobertas
Oliveira <i>et al.</i> 2020	Idosos saudáveis	ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de grupos paralelos	Ingestão de 5g/dia de Cr por 12 semanas Treino: Exercício de resistência	↔Biomarcadores inflamatórios; ↔Glicose em jejum; ↔Insulina em jejum; ↔HOMA-IR.
Alves <i>et al.</i> 2012	Pacientes com DM2	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Ingestão de 5g/dia de Cr por 12 semanas Treino: exercício aeróbico e de resistência	↑ Expressão de proteína AMPK; ↔IR- β , Akt1 e MAPK.
Gualano <i>et al.</i> 2011	Pacientes com DM2	Estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo	Ingestão de 5g/dia de Cr por 12 semanas Treino: exercício aeróbico e de resistência	↓ HbA1c em Cr; ↑ Conteúdo de PCr muscular de Cr; ↑ Translocação de GLUT4.

Gualano <i>et al.</i> 2008	Homens saudáveis e sedentários	Estudo duplo-cego controlado por placebo	Fase de saturação: 0,3g/kg/dia de Cr por 1 semana Fase de manutenção: 0,15g/kg/dia de Cr por 11 semanas Treino: Exercício aeróbico a 70% do VO2 Máximo	↓ ASC de glicose durante TOTG de TCr; ↔Insulina em jejum; ↔HOMA-IR.
-------------------------------	--------------------------------	--	--	---

Nota: ↑: aumentou; ↓: diminuiu; ↔: não alterou; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HbA1c: hemoglobina glicada; Cr: creatina; CrT: creatina total; PCr: fosfocreatina; VO2: volume de oxigênio; AMPK: Proteína Quinase Ativada por Monofosfato de Adenosina; IR-B: receptor de insulina; Akt1: proteína quinase; MAPK: proteína quinase ativada por mitógenos; ASC: área sob a curva; TOTG: teste oral de tolerância à glicose; HOMA-IR: modelo de avaliação da homeostase da resistência à insulina.

A utilização de agentes antidiabéticos é um grande aliado no tratamento do DM2, diversas classes farmacológicas são utilizadas com o objetivo de controlar ou reduzir os níveis de glicose no sangue. Com o objetivo de comparar a eficiência entre a metformina (agente anti-hiperglicemiante) e a creatina na redução dos níveis de glicose ROCIC *et al.* (2009) submeteu pacientes diabéticos recém diagnosticados a um protocolo de tratamento randomizado cruzado. A intervenção se deu através da administração de 500mg de metformina 2 vezes ao dia por 5 dias, seguidos de 2x3g de creatina por 5 dias, com intervalo de 2 dias entre as alterações para evitar qualquer comprometimento no resultado. Foi observado que a suplementação com creatina foi capaz de reduzir a glicemia na mesma proporção em que a metformina, uma vez que ocorreu uma equivalente diminuição da glicose plasmática independente da substância utilizada como agente primário. As células β -pancreáticas parecem não ter sido estimuladas pelas substâncias analisadas, pois não ocorreu aumento nos níveis plasmáticos de insulina. Os autores concluíram que, na dose fornecida, a creatina é tão eficaz quanto a metformina na redução da glicemia no DM2. Entretanto, não é possível determinar a eficácia relativa entre as dosagens de creatina e metformina, já que a escolha da dose do antidiabético foi feita de forma minimalista, como visto em estudos realizados por SALAZAR (2011), que observou uma grande janela terapêutica da metformina, podendo ter sua resposta sensibilizadora de insulina ampliada de acordo com a dose fornecida. Por fim, é importante ressaltar que mais estudos devem ser realizados para avaliar a curva glicêmica a longo prazo, para analisar a tolerância das intervenções e o potencial hipoglicemiante da creatina.

Em continuidade aos seus estudos, após os resultados promissores envolvendo a similar eficácia entre o medicamento da classe das biguanidas e a

suplementação com creatina, ROCIC *et al.* (2011) realizaram um ensaio clínico randomizado cruzado cujo novo protocolo de intervenção relacionaria a eficiência da glibenclamida (agente hipoglicemiante) e da creatina no metabolismo glicêmico. Foram administrados 3,5mg de glibenclamida pré-prandial por 5 dias, seguidos de 3g de creatina por 5 dias com intervalo de 2 dias entre as alterações. A capacidade de redução da glicemia entre as intervenções não apresentou diferenças significativas, tanto a creatina quanto o medicamento foram capazes de reduzir a glicemia.

Durante a análise, a administração de glibenclamida e creatina reduziu consideravelmente a ASC para os níveis de glicose, sem apresentar notória diferenças entre as intervenções. Em relação as concentrações de insulina plasmática, ambos os tratamentos apresentaram um aumento significativo, entretanto não foram encontradas diferenças claras na ASC para os níveis de insulina. Este achado corrobora para uma possível estimulação das células β -pancreáticas. Entretanto, é bastante inesperado que a creatina apresente função secretagoga de insulina, uma vez que a hiperinsulinemia é um quadro ordinário no período mais agudo do DM2. Uma outra hipótese sugerida para explicar essa similaridade entre o possível efeito secretagogo das terapias é a baixa concentração do antidiabético utilizado, pois os estudos que demonstram resultados satisfatórios no aumento da secreção de insulina e na melhora do controle glicêmico apresentaram como dose média 10mg/dia do antidiabético (SILVA *et al.* 2007; LANGER *et al.* 2000). Os estudos que comparam os efeitos dos medicamentos antidiabéticos e da suplementação com creatina no controle da glicemia em DM2 estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4. Comparação entre os efeitos dos medicamentos antidiabéticos e da suplementação com creatina no controle da glicemia em diabéticos tipo 2 recém detectados.

Autores	Medicamento antidiabético	Design de estudo	Protocolo de intervenção	Principais descobertas
Rocic <i>et al.</i> 2009	Metformina (classe das biguanidas)	Ensaio clínico randomizado cruzado	2x500mg de MF por 5 dias seguidos de 2x3g de Cr por 5 dias	↔Redução dos níveis de glicemia; Inalteração dos níveis de insulina.
	Glibenclamida		3,5mg de GB pré-prandial por 5 dias seguidos	↔Redução dos níveis de glicemia;

Rocic <i>et al.</i> 2011	(classe das sulfonilureias)	Ensaio clínico randomizado cruzado	de 3g de Cr pré- prandial por 5 dias	↔ASC dos níveis de glicose; ↔ASC dos níveis de insulina.
-----------------------------	--------------------------------	--	--	---

Nota: ↔: não alterou; Cr: creatina; GB: glibenclamida; MF: metformina; ASC: área sob a curva.

7. CONCLUSÃO

Com base nos estudos experimentais em animais, os resultados encontrados se mostraram extremamente divergentes, os dados apresentam difícil interpretação, uma vez que a resposta da creatina é altamente dependente do modelo experimental utilizado, sustentando a hipótese de que existam respostas metabólicas específicas relacionadas a suplementação com creatina em diferentes protocolos de treino e dose.

Em humanos a suplementação com creatina apresentou uma grande capacidade de promover modificações no metabolismo da glicose, podendo favorecer um perfil metabólico mais saudável em pacientes diabéticos tipo 2. Sua associação com protocolos de treinamento aparenta potencializar os efeitos de redução dos níveis séricos de glicose. Além disso, a creatina foi associada ao aumento da expressão de proteínas GLUT4 e AMPK, favorecendo a sensibilidade à insulina. De acordo com esses achados, é possível especular que a creatina possui função adjuvante no tratamento de doenças relacionadas ao metabolismo da glicose.

Devido ao potencial antidiabético evidenciado por dados experimentais e clínicos, são necessários mais estudos que relacionem o metabolismo da glicose a suplementação com creatina a longo prazo, para promover uma maior segurança clínica na prescrição desta intervenção.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALVES, C. R. R.; FERREIRA, J. C.; DE SIQUEIRA-FILHO, M. A.; CARVALHO, C. R.; LANCHI, A. H.; & GUALANO, B. Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for AMPK- α ? **Amino Acids**, v. 43, n. 4, p. 1803-1807, 2012.
- ARAÚJO, M. B. D.; VIEIRA JUNIOR, R. C.; MOURA, L. P. D.; COSTA JUNIOR, M.; DALIA, R. A.; SPONTON, A. C. D. S.; & MELLO, M. A. R. D. Influence of creatine supplementation on indicators of glucose metabolism in skeletal muscle of exercised rats. Motriz: **Revista de Educação Física**, v. 19, p. 709-716, 2013.
- Bajuk NB. Therapeutic comparison of metformin and creatine in the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus. **Diabetes**, p.430, 2001.
- BERTONHI, L. G. **Diabetes mellitus tipo 2: aspectos clínicos, tratamento e conduta dietoterápica**. 2018.
- CASTRO, A. C. G.; BIZZI, M. F.; JUNIOR, A. R. O. Amp- Proteína Quinase Ativada (AMPK): O Elo Proteico entre Metabolismo e Câncer. *Rev. Médica de Minas Gerais*, v. 30, e-30207, 2020.
- DA SILVA, R. S., BEZERRA, J. A. X., DA SILVA, K. V., DO NASCIMENTO SILVA, N., & LOPES, D. T. A importância da atividade física em idosos com diabetes Revisão Bibliográfica. **Diálogos em Saúde**, v. 1, n. 2, 2019.
- DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E., GROOP, L.; HENRY, R. R.; HERMAN, W. H.; HOLST, J. J.; & WEISS, R. Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews Disease primers**, v. 1, n. 1, p. 1-22, 2015.
- DERAVE, W.; EIJNDE, B. O.; VERBESSEM, P.; RAMAEKERS, M.; VAN LEEMPUTTE, M.; RICHTER, E. A.; & HESPEL, P. Combined creatine and protein supplementation in conjunction with resistance training promotes muscle GLUT-4 content and glucose tolerance in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 94, n. 5, p. 1910-1916, 2003.
- EIJNDE, B. O. T.; URSØ, B.; RICHTER, E. A.; GREENHAFF, P. L.; & HESPEL, P. Effect of oral creatine supplementation on human muscle GLUT4 protein content after immobilization. **Diabetes**, v. 50, n. 1, p. 18-23, 2001.

FARIA, E. R. D.; FARIA, F. R. D.; FRANCESCHINI, S. D. C. C.; PELUZIO, M. D. C. G.; SANT'ANA, L. F. D. R.; NOVAES, J. F. D.; & PRIORE, S. E. Resistência à insulina e componentes da síndrome metabólica, análise por sexo e por fase da adolescência. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 58, p. 610-618, 2014.

FERRARI, F.; BOCK, P. M.; MOTTA, M. T.; & HELAL, L. Mecanismos Bioquímicos e Moleculares da Captação da Glicose Estimulada pelo Exercício Físico no Estado de Resistência à Insulina: Papel da Inflamação. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 113, p. 1139-1148, 2019.

FOSTER, L.J.; KLIP, A. Mechanism and regulation of GLUT4 vesicle fusion in muscle and fat cells. **American Journal of Physiology-Cell Physiology**, v. 279, n. 4, p. C877-C890, 2000.

FREIRE, T. O.; GUALANO, B.; LEME, M. D.; POLACOW, V. O.; & LANCH JR, A. H. Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 14, p. 431-435, 2008.

Gilson, H.; Schakman, O.; Combaret, L.; Lause, P.; Grobet, L.; Attaix, D.; & Thissen, J. P. Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. **Endocrinology**, v. 148, n. 1, p. 452-460, 2007.

GOBATTO, C. A.; DE MELLO, M. A. R.; SIBUYA, C. Y.; DE AZEVEDO, J. R. M.; DOS SANTOS, L. A.; & KOKUBUN, E. Maximal lactate steady state in rats submitted to swimming exercise. **Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology**, v. 130, n. 1, p. 21-27, 2001.

GUALANO, B.; NOVAES, R. B.; ARTIOLI, G. G.; FREIRE, T. O.; COELHO, D. F.; SCAGLIUSI, F. B.; & LANCH, A. H. Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. **Amino acids**, v. 34, n. 2, p. 245-250, 2008.

GUALANO, B.; PAINNELI, V. D. S.; ROSCHEL, H.; ARTIOLI, G. G.; MANOEL NEVES, J. R.; PINTO, A. L. D. S.; & ANTONIO HERBERT LANCH, J. R. Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Med Sci Sports Exerc**, v. 43, n. 5, p. 770-778, 2011.

JU, J. S.; SMITH, J. L.; OPPELT, P. J.; & FISHER, J. S. Creatine feeding increases GLUT4 expression in rat skeletal muscle. **American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism**, v. 288, n. 2, p. E347-E352, 2005.

KREIDER, R.B.; STOUT, J.R. Creatine in health and disease. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 447, 2021.

LANGER, O.; CONWAY, D. L.; BERKUS, M. D.; XENAKIS, E. M. J.; & GONZALES, O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. **New England Journal of Medicine**, v. 343, n. 16, p. 1134-1138, 2000.

LEWGOOD, J.; OLIVEIRA, B.; KORZEPA, M.; FORBES, S. C.; LITTLE, J. P.; BREEN, L.; & CANDOW, D. G. Efficacy of dietary and supplementation interventions for individuals with type 2 diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 7, p. 2378, 2021.

LOON, L. J. V.; MURPHY, R.; OOSTERLAAR, A. M.; CAMERON-SMITH, D.; HARGREAVES, M.; WAGENMAKERS, A. J.; & SNOW, R. Creatine supplementation increases glycogen storage but not GLUT-4 expression in human skeletal muscle. **Clinical science**, v. 106, n. 1, p. 99-106, 2004.

LOPES, J.D.R. **Suplementação Oral com Creatina Aspectos Bioquímicos, Ergogenia e Efeito na Função Renal**. 2014. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior.

MACHADO, Ubiratan Fabres; SCHAAN, Beatriz D.; SERAPHIM, Patrícia M. Transportadores de glicose na síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 50, p. 177-189, 2006.

MALAISSÉ, W.; OP'T EIJNDE, B.; JIJAKLI, H.; & HESPEL, P. Creatine supplementation increases soleus muscle creatine content and lowers the insulinogenic index in an animal model of inherited type-2 diabetes. **Acta physiologica**, v. 185, n. Supplément 649, p. 7, 2005.

MEDEIROS, M.A. **Efeitos da suplementação de creatina no estado redox do tecido renal de ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina**. 2019. Dissertação de Mestrado. Brasil

MENDES, G. F.; RODRIGUES, G. B. A.; NOGUEIRA, J. A. D.; MEINERS, M. M.; LINS, T. C. D. L.; & DULLIUS, J. Evidências sobre efeitos da atividade física no controle

glicêmico: importância da adesão a programas de atenção em diabetes. **Rev. bras. ativ. fís. saúde**, 2013.

MUNHOZ, M. P.; SOUZA, J. D. O.; LEMOS, A. C. G.; GONÇALVES, R. D.; FABRIZZI, F.; & OLIVEIRA, L. C. N. D. Nutrição e diabetes. **Rev. Odontol. Araçatuba**. p. 61-66, 2014.

NICASTRO, H.; GUALANO, B.; DE MORAES, W. M. A. M.; DE SALLES PAINELLI, V.; DA LUZ, C. R.; DOS SANTOS COSTA, A.; & LANCHI, A. H. Effects of creatine supplementation on muscle wasting and glucose homeostasis in rats treated with dexamethasone. **Amino Acids**, v. 42, n. 5, p. 1695-1701, 2012.

OLIVEIRA, C. L.; ANTUNES, B. D. M. M.; GOMES, A. C.; LIRA, F. S.; PIMENTEL, G. D.; BOULÉ, N. G.; & MOTA, J. F. Creatine supplementation does not promote additional effects on inflammation and insulin resistance in older adults: A pilot randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Clinical nutrition ESPEN**, v. 38, p. 94-98, 2020.

DE OLIVEIRA, G. L.; IZIDORO, J. B.; FERRÉ, F.; SRA, E. S.; & ACURCIO, F. A. Hipoglicemiantes Orais Para Diabetes Mellitus Tipo 2: Comparação de Preços no Brasil e em Outros Sistemas Universais de Saúde. **Value In Health Regional Issues**. Belo Horizonte, p. 135-141. Mar. 2018.

OYONO-ENGUELLE, S.; MARBACH, J.; HEITZ, A., OTT, C.; GARTNER, M.; PAPE, A.; & FREUND, H. Lactate removal ability and graded exercise in humans. **Journal of Applied Physiology**, v. 68, n. 3, p. 905-911, 1990.

PAULI, J. R.; CINTRA, D. E.; SOUZA, C. T. D.; & ROPELLE, E. R. Novos mecanismos pelos quais o exercício físico melhora a resistência à insulina no músculo esquelético. **Arquivos brasileiros de endocrinologia & metabologia**, v. 53, p. 399-408, 2009.

PINTO, C.L.; BOTELHO, P.B.; PIMENTEL, G.D.; CAMPOS-FERRAZ, P.L.; MOTA, J.F. Creatine supplementation and glycemic control: A systematic review. **Amino Acids** 2016, 48, 2103–2129.

RAFACHO, A.; GIOZZET, V. A.; BOSCHERO, A. C.; & BOSQUEIRO, J. R. Functional alterations in endocrine pancreas of rats with different degrees of dexamethasone-induced insulin resistance. **Pancreas**, v. 36, n. 3, p. 284-293, 2008.

ROCIC, B.; BAJUK, N. B.; ROCIC, P.; WEBER, D. S.; BORAS, J.; & LOVRENCIC, M. V. Comparison of antihyperglycemic effects of creatine and metformin in type II diabetic patients. **Clinical and Investigative Medicine**, p. E322-E326, 2009.

ROČIĆ, B.; ZNAOR, A., ROČIĆ, P.; & WEBER, D. Comparison of antihyperglycemic effects of creatine and glibenclamide in type II diabetic patients. **Wiener Medizinische Wochenschrift**, v. 161, n. 21, p. 519-523, 2011.

ROCIC, B.; ZNAOR, A., VUCIC, M.; PROFOZIC, V.; ROCIC, P.; ASCHROFT, S. J., & METELKO, Z. The effect of creatine on glycemic control in NIDDM patients on sulfonylurea therapy. **Diabetes**, v. 48, n. 5, p. SA358-SA358, 1999.

SALAZAR ÁLVAREZ, Y. Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. **Revista Cubana de Farmacia**, v. 45, n. 1, p. 157-166, 2011.

SANTOMAURO JÚN, A. C.; UGOLINI, M. R.; SANTOMAURO, A. T.; & SOUTO, R. P. D. Metformina e AMPK: um antigo fármaco e uma nova enzima no contexto da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 52, p. 120-125, 2008.

SILVA, Cinara Fonseca; DOS REIS, Aline Aparecida Neiva; ESPER, Valdirene da Silva Elias. **TERAPIA E INTERVENÇÃO NUTRICIONAL PARA DIABTES MELLITUS TIPO 2**, 2010.

SILVA, J. C.; BERTINI, A. M.; TABORDA, W.; BECKER, F.; BEBBER, F. R.; AQUIM, G. M.; & VIESI, J. M. Glibenclamida no tratamento do diabete melito gestacional em estudo comparado à insulina. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 51, p. 541-546, 2007.

SOLIS, Marina Yazigi; ARTIOLI, Guilherme Giannini; GUALANO, Bruno. Potential of creatine in glucose management and diabetes. **Nutrients**, v. 13, n. 2, p. 570, 2021.

SOUZA, R. A.; SANTOS, R. M. D.; OSÓRIO, R. A. L.; COGO, J. C.; PRIANTI JÚNIOR, A. C. G.; MARTINS, R. Á. B. L.; & RIBEIRO, W. Influência da suplementação aguda e crônica de creatina sobre as concentrações sanguíneas de glicose e lactato de ratos Wistar. **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 12, p. 361-365, 2006.

VOLEK, J.S., DUNCAN, N.D., MAZZETTI, S.A., STARON, R.S., PUTUKIAN, M., GOMEZ, A.L.L., PEARSON, D.R., FINK, W.J. and KRAEMER, W.J. (1999)

Performance and muscle fiber adaptations to creatine supplementation and heavy resistance training. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 31, 1147-1156.

WILLOUGHBY, D.S. and ROSENE, J.M. (2001) Effects of oral creatine and heavy resistance training on myosin heavy chain expression. *Medicine & Science in Sports & Exercise* 33, 1674-1681.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global report on diabetes. **World Health Organization**, 2016.