

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
FACULDADE DE NUTRIÇÃO

FLÁVIO SANTOS DA SILVA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA SOBRE O CONTROLE
GLICÊMICO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: Uma revisão Narrativa**

**BELÉM
2022**

FLÁVIO SANTOS DA SILVA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA SOBRE O CONTROLE
GLICÊMICO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: Uma revisão narrativa**

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Nutrição pela Universidade Federal do Pará.

Orientador: Prof. Msc. Fernando Vinicius Faro Reis

**BELÉM
2022**

FLÁVIO SANTOS DA SILVA

**EFEITOS DA SUPLEMENTAÇÃO COM CREATINA SOBRE O CONTROLE
GLICÊMICO DE PACIENTES COM DIABETES MELLITUS: Uma revisão narrativa**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial para
obtenção do grau de Bacharel em Nutrição
pela Universidade Federal do Pará

APROVADO EM: 04/02/2022

BANCA EXAMINADORA:

Prof.º Msc. Fernando Vinicius Faro Reis

(Universidade Federal do Pará – Orientador)

Prof.ª Msc. Rejane Maria Sales Cavalcanti Mori

(Universidade Federal do Pará – Membro Interno)

Prof.ª Dr. Vanessa Vieira Lourenço Costa

(Universidade Federal do Pará – Membro Interno)

AGRADECIMENTOS

A construção deste trabalho, diferente dos demais significa o encerramento de um ciclo, sendo um dos mais desafiadores de minha vida, e como em todos os ciclos existem pessoas que protagonizam grande importância em nossa vida, este não foi diferente.

Diante disso, gostaria de agradecer primeiramente a Deus, por me guiar até aqui, e por me garantir força para que não parasse no meio do caminho, seguindo mesmo diante todas as dificuldades.

Agradeço também a minha família, minha mãe e avó que foram as principais pessoas que me motivaram a não desistir nos momentos de dificuldade, me dando forças para continuar. E também não deixo de agradecer meu padrasto que sempre que preciso me ajudou.

Agradeço ao meu orientador Fernando, que me guiou durante esse processo, sendo também um espelho de profissional humano e pessoa empática.

Agradeço a meus amigos parceiros de casa, que se tornaram uma segunda família durante esse período, sempre em uma grande parceria que proporcionou muitos sorrisos, companheirismo nas festas, incentivo a profissão mostrando que eu seria um bom profissional e além de tudo fazendo com que a mudança para uma cidade nova tenha sido uma experiência incrível.

Agradeço a meus amigos Bárbara, Carol, Flávia, Kassia, Pedro e Sandy que me acompanharam durante a jornada do curso e cada um de uma maneira especial me ajudaram a passar por esse processo, com certeza terei vocês no coração pro resto da vida.

Agradeço também a alguns amigos mais antigos, anteriores a Universidade, Thiago Castro, Thiago Sousa e Thayana Fontenele que foram de suma importância nesse processo para que eu conseguisse entrar no curso dos sonhos.

Por fim, agradeço a todos os que me auxiliaram de alguma forma durante essa árdua jornada.

“São as nossas escolhas, mais do que as nossas capacidades,
que mostram quem realmente somos”.

(Alvo Dumbledore)

RESUMO

Uma das doenças crônicas não transmissíveis mais prevalentes na atualidade é o diabetes mellitus, fator de risco para inúmeras outras doenças e responsável pela diminuição da qualidade de vida dos pacientes acometidos com a síndrome, dessa forma, inúmeras pesquisas vem sendo realizadas com intuito de verificar a efetividade de terapias complementares ao seu tratamento e dentre essas está a creatina, um suplemento que por muito tempo foi utilizada somente como um suplemento voltado para melhora do desempenho de modalidades esportivas e recentemente tem sido demonstrado como opção terapêutica de diversas condições clínicas. O objetivo do presente estudo foi realizar uma revisão da literatura sobre as evidencias existentes que relacionem a suplementação de creatina ao controle glicêmico. Para realização desse objetivo central, foi delimitado o tempo de 2008 a 2021, incluindo estudos in vitro, ensaios clínicos em ratos ou camundongos e em humanos além de revisões sistemáticas que avaliem a suplementação com creatina ao metabolismo da glicose, de forma que provoque maior captação desse macronutriente para a célula. Em relação ao público estudado foram incluídos os públicos de indivíduos saudáveis ou com diabetes, sedentários ou fisicamente ativos; submetidos ou não a exercício físico. Dentre os resultados encontrados, foram considerados elegíveis 11 estudos, sendo 1 in vitro, 4 em animais, 5 em humanos e uma revisão sistemática. Dentre os estudos encontrados, 3 apresentaram correlação neutra entre a suplementação, 1 apresentou correlação negativa e 6 correlações positiva. Além da aceitabilidade da hipótese apresentada pela revisão sistemática. Por fim, concluiu-se que a Suplementação com creatina pode ser uma opção de terapia coadjuvante quando associada ao exercício físico para promover melhor controle glicêmico em pacientes diabéticos. No entanto, ainda existem poucos estudos especificamente com o público com diabetes mellitus, levando em consideração também outras variáveis.

Palavras chave: Suplementação de creatina, controle glicêmico, diabetes tipo II, insulina, controle de glicose.

ABSTRACT

One of the most prevalent chronic non-communicable diseases today is diabetes mellitus, a risk factor for numerous other diseases and responsible for the decrease in the quality of life of patients affected with the syndrome, thus, numerous studies have been carried out in order to verify the effectiveness of complementary therapies to its treatment and among these is creatine, a supplement that for a long time was used only as a supplement aimed at improving the performance of sports modalities and has recently been demonstrated as a therapeutic option for several clinical conditions. The aim of the present study was to review the literature on existing evidence linking creatine supplementation to glycemic control. To achieve this central objective, the time period from 2008 to 2021 was defined, including in vitro studies, clinical trials in rats or mice and in humans, in addition to systematic reviews that evaluate creatine supplementation to glucose metabolism, in a way that causes greater uptake of this macronutrient to the cell. In relation to the public studied, the publics of healthy individuals or those with diabetes, sedentary or physically active were included; subjected or not to physical exercise. Among the results found, 11 studies were considered eligible, 1 in vitro, 4 in animals, 5 in humans and a systematic review. Among the studies found, 3 showed a neutral correlation between supplementation, 1 showed a negative correlation and 6 positive correlations. In addition to the acceptability of the hypothesis presented by the systematic review. Finally, it was concluded that creatine supplementation may be an adjunctive therapy option when associated with physical exercise to promote better glycemic control in diabetic patients. However, there are still few studies specifically with the public with diabetes mellitus, also taking into account other variables.

Keywords: Creatine supplementation, glycemic control, type II diabetes, insulin, glucose control.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus tipo II.....	13
Tabela 2 – Síntese dos artigos selecionados no estudo.....	28
Tabela 3 – Tipo de associação dos estudos com melhora do metabolismo glicídico.....	35

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Mecanismo prejudicial das adipocinas na regulação intracelular de glicose.....	17
Figura 2 – Potenciais mecanismos de interação da suplementação com creatina e homeostase glicêmica.....	23
Figura 3 – Processo metodológico de seleção dos estudos.....	26

Sumário

1 INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 DIABETES MELLITUS	13
2.1.1 Definição	13
2.1.2 Histórico	14
2.1.3 Epidemiologia	14
2.1.4 Fisiopatologia	15
2.1.5 Complicações clínicas	18
2.1.6 Medidas terapêuticas	20
2.2 CREATINA	20
2.2.1 Definição	21
2.2.2 Síntese e Metabolismo	21
2.2.3 Protocolos de suplementação e segurança na utilização	22
2.2.4 Mecanismo de melhora do controle glicêmico	22
3 OBJETIVOS	24
3.1 OBJETIVO GERAL	24
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	24
4 METODOLOGIA	25
4.1 TIPO DE ESTUDO	25
4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	25
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	25
4.4 PESQUISA E ORGANIZAÇÃO	25
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
5.1 ESTUDOS <i>IN VITRO</i>	30
5.2 ESTUDOS EM ANIMAIS	31
5.3 ESTUDOS EM HUMANOS	32

5.4 REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	36
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39

1 INTRODUÇÃO

O diabetes mellitus (DM) é uma patologia que integra o grupo de doenças crônicas não transmissíveis, apresentando elevada predominância no Brasil e no mundo. Em pesquisa feita em 27 cidades do Brasil em 2019, a prevalência registrada foi de 7,4%. Um estudo de 2014 indicou que 50% das pessoas acometidas com a doença ainda desconheciam seu estado de saúde. Além disso, a doença foi responsável por 5% do total de mortes no País em 2016, e quando associada com as doenças cardiovasculares, foram responsáveis por 33% dos óbitos (FLOR; CAMPOS, 2017; BRASIL, 2020; WHO, 2018).

Apesar de apresentar elevada prevalência, o DM é uma doença extremamente antiga, existem dados documentais que hipotetizam a existência do DM desde o ano de 1550 a.C. Essas informações foram encontradas nos papiros de Ebers, descobertos na região de Tobas, no Sul do Egito em 1982. Estes dados documentais descrevem um estado clínico semelhante ao DM, com presença de sintomas como polidipsia, poliúria e perda de peso (VIGGIANO, 2009; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; OH; KALYANI; DOBS, 2016).

Ademais, o diabetes também está relacionado a diversas complicações associadas aos seus mecanismos fisiopatológicos e o ambiente corporal inflamatório, relacionando-se, assim, ao surgimento de outras doenças crônicas não transmissíveis, como hipertensão, doenças cardiovasculares, etc. Diante disso, diversas alternativas complementares ao tratamento medicamentoso e dietético são analisadas por meio do estudo de compostos diversos, dentre os quais destaca-se a creatina (SBD, 2019).

A creatina é um suplemento alimentar amplamente utilizado no meio esportivo como suporte ergogênico para atletas e praticantes de exercícios de força, com a função principal de aumentar os estoques de fosfocreatina no meio intracelular do músculo otimizando a ressíntese de adenosina trifosfato (ATP), melhorando o desempenho desses atletas. Além disso, estudos recentes têm avaliado sua aplicabilidade em diversas condições clínicas, incluindo o diabetes mellitus, visando o controle glicêmico (KREIDER *et al.*, 2017).

Nesse sentido, justifica-se a produção desse trabalho no intuito de descrever os efeitos e mecanismos envolvidos no uso da suplementação de creatina como tratamento adjuvante do diabetes mellitus.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 DIABETES MELLITUS

2.1.1 Definição

O Diabetes Mellitus é uma doença crônica não transmissível de prevalência mundial, que provoca de maneira abrupta uma mudança de estilo de vida para que suas complicações não sejam precoces e severas. A base fisiopatológica da doença é relacionada a alterações no metabolismo da glicose com elevação nos níveis glicêmicos à valores superiores aos critérios de normalidades estabelecidos pelas sociedades de saúde mundiais. Além disso, a doença também promove complicações metabólicas severas de maneira sistêmica com sua progressão (PANDEY; CHAWLA; GUCHHAIT, 2015).

Atualmente existem diversas classificações da doença como: o tipo I, tipo II, gestacional, decorrente de defeitos monogênicos na função das células beta, relacionados a defeitos genéticos na ação da insulina, doenças do pâncreas exócrino, associado a endocrinopatias, secundário a drogas e infecções, e algumas formas incomuns imunomediadas como associada a síndrome de pessoas rígida e também associado a síndromes genéticas como síndrome de Down, entre outras. As classificações de maior prevalência são o tipo II e tipo I (SBD, 2021).

Segundo a Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), para ocorrer o diagnóstico de DM2 são utilizados exames laboratoriais, sendo estes: glicemia em jejum, teste oral de tolerância glicose (TOTG), glicemia ao acaso e hemoglobina glicada (HbA1c). Sendo que se o exame de glicemia em jejum estiver alterado, o mesmo deve ser repetido. Os valores de referência para indivíduos sem diabetes, com pré-diabetes ou diabetes mellitus estão descritos na tabela 1.

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus tipo II.

(Continua)

Critérios	Normalidade glicêmica	Pré-DM	
		ou risco aumentado para DM	DM2 estabelecido
Glicemia em jejum (mg/dL)	< 100	≥100 e <126	≥126
Glicose 2 horas após sobrecarga de 75g de glicose (TOTG) (mg/dL)	<140	≥140 e <200	≥200

Tabela 1 – Critérios laboratoriais para diagnóstico de pré-diabetes e diabetes mellitus tipo II.

(Conclusão)

Critérios	Normalidade glicêmica	Pré-DM ou risco aumentado para DM	DM2 estabelecido
Glicemia ao acaso (mg/dL)	-	-	≥200 com sintomas inequívocos de hiperglicemia.
HbA1c (%)	<5,7	≥5,7 e <6,5	≥6,5

Fonte: Adaptado de SBD (2019).

2.1.2 Histórico

Inicialmente na descoberta do diabetes mellitus a sintomatologia mais observada foi o excesso de urina (poliúria), achado responsável pela escolha do nome da doença, pois a palavra “diabetes”, de origem grega, significa “sifão”, representando a passagem excessiva de urina. Posteriormente, em 1600 foi adicionada a palavra mellitus, que significa “doce”, para distinguir o DM do diabetes insípido, condição clínica onde também há presença de poliúria, porém sem característica adocicada. Entretanto, apenas em 1766, foi descoberto que esse sabor doce era proveniente do excesso de açúcar presente na corrente sanguínea (ZACCARDI, 2015; OH; KALYANI; DOBS, 2016).

Apesar de ser documentada há séculos, grandes avanços nos estudos da doença se deram a partir do século XX com a descoberta da insulina e classificação dos tipos existentes de diabetes. E até o ano de 1979 nenhuma categorização havia sido aceita globalmente, até que o *National Diabetes Data Group* (NDDG), publicou a categorizando do diabetes em tipo I e tipo II para substituir os termos insulínica dependente e não dependente de insulina. Porém, posteriormente ocorreu uma mudança nessa denominação, visto que indivíduos não dependentes de insulina poderiam se tornar dependentes, com a progressão da doença. Logo depois, no ano de 1980, o *Expert Committee on Diabetes* e o *Study Group on Diabetes Mellitus*, ambos grupos de pesquisa da Organização Mundial da Saúde (OMS), apoiaram suas recomendações, adotando os termos tipo I e tipo II no âmbito mundial (ZACCARDI, 2015; OH; KALYANI; DOBS, 2016).

2.1.3 Epidemiologia

Dentre as diversas categorizações para o Diabetes mellitus, as de maior prevalência, são o tipo I (5%) e o tipo II (90-95%). (OH; KALYANI; DOBS, 2016).

Segundo o *International Diabetes Federation* (IDF) (2017), foi estimado que 8,8% da população mundial, ou seja 424,9 milhões de pessoas viviam com diabetes no mundo em 2017, sendo que 79% desses casos viviam em países em desenvolvimento.

Somado a isso a previsão de crescimento desse número até o ano de 2045 é de 628,6 milhões, ou seja, estimativa de crescimento de quase 200 milhões de casos. No Brasil, em 2017 a prevalência estimada foi de 12,5 milhões de pessoas portadoras da doença, ocupando a quarta posição do ranking de países com maiores prevalências da doença, ficando atrás apenas de China, Índia e Estados Unidos. Em estimativas para 2045, esse valor pode aumentar para 20,3 milhões de casos (SBD, 2019).

Esse aumento previsto pelo IDF não é algo recente e vem sendo evidenciado desde o século XX, onde dados demonstraram que o número de pessoas com a doença de 1980 à 2014 quase dobrou. Isso pode ser associado com a alteração da pirâmide populacional e aumento da expectativa de vida (menor natalidade e mortalidade), assim como a exposição a diversos fatores de risco como sedentarismo, aumento da prevalência de obesidade (principalmente obesidade abdominal), baixa qualidade de sono, uso excessivo de álcool, tabagismo e alimentação rica em alimentos ultraprocessados e pobre em vegetais (KOLB; MARTIN, 2017; ZHENG; LEY; HU, 2018).

Com o aumento expressivo no número de casos, também ocorreu uma evolução na mortalidade de pacientes com diabetes. Em 2010, a doença era responsável por 6,8% da mortalidade global (3,96 milhões de mortes), e em 2015 o número de mortes aumentou em mais de 1 milhão de pessoas, causando diminuição de anos de vida (ZHENG; LEY; HU, 2018).

2.1.4 Fisiopatologia

O DM1 é a condição que afeta principalmente crianças. Nesses casos, ocorre a destruição das células beta pancreáticas, decorrente de uma resposta autoimune com a presença de autoanticorpos ou de origem idiopática. Essa diferenciação subdivide o DM1 em tipo 1A e tipo 1B, respectivamente. O tipo 1A é mais prevalente, representando de 70 a 90% dos casos e está associado com a presença de autoanticorpos que atuam como biomarcadores do desenvolvimento da autoimunidade. O surgimento desses autoanticorpos ocorre meses ou anos antes da apresentação dos sintomas (KATSAROU et al., 2017; DIMEGLIO; EVANS-MOLINA; ORAM, 2019).

Diferente do tipo 1, o DM tipo 2 não se relaciona a condições autoimunes e sim com o estilo de vida, e apesar de ter forte base genética para definir o seu surgimento, alguns estudos epidemiológicos reforçam a hipótese de que a adoção de hábitos de vida saudáveis possam atuar como protetores contra a doença; ou seja, a prática de atividade física, um bom hábito alimentar com um consumo adequado de frutas e vegetais, baixo consumo de bebidas alcoólicas e abstenção do hábito de fumar são fatores que estão inversamente associados a incidência de DM2 (KOLB; MARTIN, 2017; ZHENG; LEY; HU, 2018).

As principais alterações metabólicas do DM2 têm relação com a falta de efetividade seguida de diminuição da capacidade secretora de insulina pelas células beta. A inefetividade ocorre em tecidos alvo como o fígado, adipócitos e o músculo esquelético. Esse processo de irregularidade de ação da insulina é chamado de resistência à insulina, dificultando a entrada de glicose nas células alvo e provocando um estado hiperglicêmico nos pacientes acometidos (GASTALDELLI, 2011; DEFRONZO *et al.*, 2015).

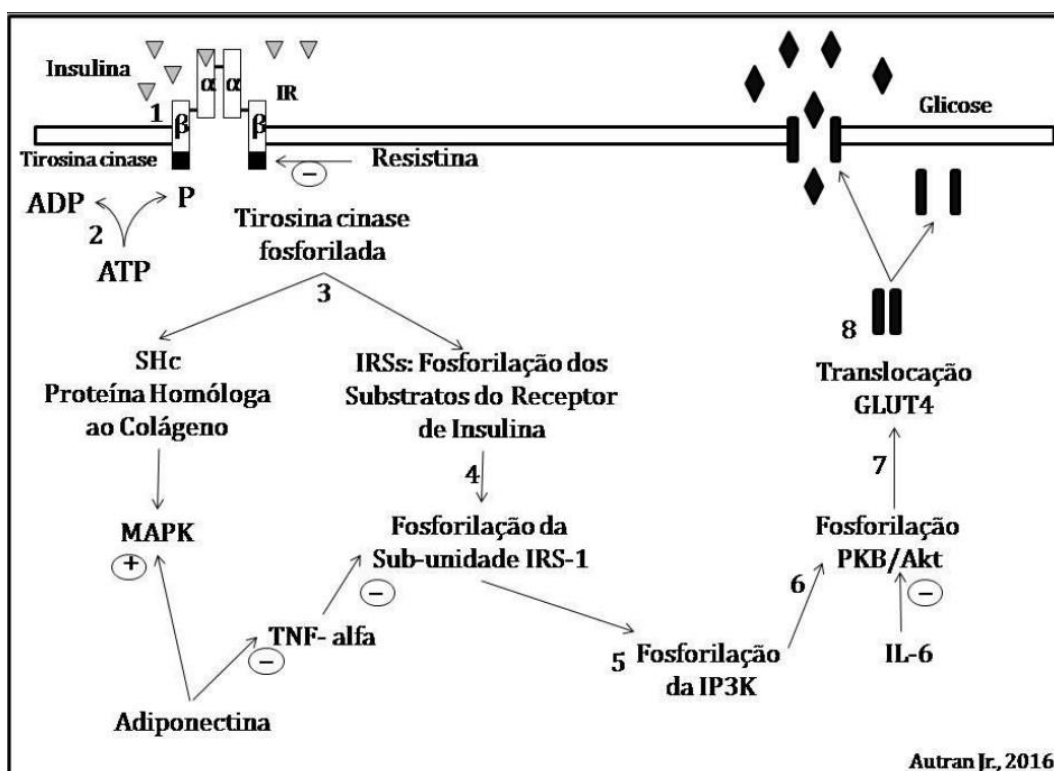
A resistência à insulina é uma condição intimamente relacionada com o excesso de adiposidade visceral, estresse oxidativo e inflamação. O tecido adiposo, além de possuir a função de reserva energética também atua como um órgão endócrino, produzindo algumas proteínas secretoras chamadas adipocinas. Algumas delas, como leptina e adiponectina, podem atuar como reguladoras do consumo energético, mas outras, como Interleucina-6 (IL-6), fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa) e resistina, podem ter ação pro-inflamatória, estando também intimamente ligadas ao surgimento e progressão da resistência à insulina (KWON; PESSIN, 2013; PINTO, 2014; SILVA JUNIOR, 2017).

O processo molecular de surgimento da resistência insulínica e o DM2 ainda não está completamente elucidado, porém algumas evidências indicam que com a hipertrofia e hiperplasia do tecido adiposo, decorrente de um excedente calórico crônico, haverá indução de resposta inflamatória alterando a regulação normal da glicose. Antes de elucidar como as substâncias inflamatórias atuam na resistência à insulina, é preciso entender o processo normal de ligação insulina-receptor e cascata de reações desencadeadas por esse complexo e a execução das funções hormonais normais (KWON; PESSIN, 2013; PETERSEN; SHELMAN, 2018).

Com o consumo de alimentos insulino-estimulantes há liberação de insulina pelo pâncreas, que percorre toda corrente sanguínea e ao chegar na célula liga-se ao

seu receptor (IR), promovendo fosforilação da tirosina quinase, que em seguida fosforila os substratos de receptores de insulina (IRSs), ativando a via PI3-K e fosforilando o complexo PKB/Akt, fazendo com que haja translocação de GLUT 4 intracelular para a membrana. Na superfície da célula-alvo ocorre a captação de glicose e estímulo a síntese proteica, glicogênese e outros processos anabólicos. Dessa forma, as adipocinas inflamatórias atuam entre os intermediários do processo de ligação normal do complexo, conforme descrito na Figura 1 (CROSS *et al.*, 1995; TANIGUCHI *et al.*, 2006; KWON; PESSIN, 2013; SILVA JUNIOR, 2017).

Figura 1 – Mecanismo prejudicial das adipocinas na regulação intracelular de glicose.



Fonte: SILVA JUNIOR (2017).

Por fim, como compensação pelo excesso de glicose no sangue há uma maior produção de insulina pelo pâncreas para tentar suprir e regular a homeostase glicêmica. E por um tempo os níveis glicêmicos podem se manter dentro dos valores de referência, paralelo a uma maior secreção de insulina. Cronicamente, essa condição compensatória não pode ser sustentada, pois às células beta tendem a perder sua funcionalidade. Esse processo de disfunção é hipotetizado pela hiperglicemia crônica que geraria glicotoxicidade, provocando a expressão de espécies reativas de oxigênio que atuariam de forma antagônica a síntese e secreção de insulina, produzindo uma menor quantidade hormônio pelo pâncreas e resultando

novamente em um estado de hiperglicemia (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016; ROMANCIUC, 2017).

2.1.5 Complicações clínicas

Com a progressão da doença, o DM2 pode apresentar inúmeras complicações crônicas sistêmicas, tanto microvasculares como retinopatia, nefropatia e neuropatia diabética, quanto macrovasculares, onde se destacam o, com destaque para o acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana e doença arterial periférica (FORBES; COOPER, 2013; IDF, 2016). Dentre os mecanismos responsáveis pelas alterações vasculares decorrentes do diabetes mellitus são teorizados a via dos poliois, glicação não enzimática com a consequente formação de Advanced Glycation End-products (AGES), estresse oxidativo e alteração na atividade da proteína quinase C (SILVA; COSTA, 2008; KNAPP; TU; WU, 2018).

2.1.5.1 Complicações microvasculares

2.1.5.1.1 Retinopatia diabética

Dentre as complicações microvasculares do DM2, a retinopatia diabética (RD) corresponde a lesões na retina com consequente mudança na permeabilidade vascular, formação de microaneurismas capilares, degeneração capilar e excessiva neovascularização ocasionada pela hiperglicemia crônica. Essa condição clínica é dividida em duas etapas, a retinopatia não proliferativa (RNP) e a retinopatia proliferativa (RP). A RNP pode apresentar características clínicas como: microaneurismas, aumento da permeabilidade capilar e oclusão vascular (BOSCO *et al.*, 2005; FORBES; COOPER, 2013).

A progressão de RNP para RP é decorrente de uma extensa gama de isquemias capilares, que provocarão intensiva microneovascularização. Diante disso, quando esses novos vasos criados interferem na face vítrea da retina, a condição é chamada de retinopatia proliferativa. É importante ressaltar que uma elevada progressão para cegueira é notificada com essa complicação, além de ser uma das maiores causadoras de cegueira em indivíduos adultos. A maioria dos pacientes com diabetes tipo II apresentam lesões na retina após 20 anos de doença, ressaltando a necessidade de cuidado com o controle glicêmico (BOSCO *et al.*, 2005; PEREIRA *et al.*, 2020).

2.1.5.1.2 Nefropatia diabética

Além da possível perda visual, os indivíduos com diabetes também podem apresentar complicações relacionadas a perda de funcionalidade renal, a chamada

nefropatia diabética (NFD). Essa condição acomete entre 10 a 40% dos indivíduos com DM e é a principal causa de doença renal crônica de pacientes dialíticos. Além disso, essa complicação é associada também com maior risco de morte de indivíduos com DM2, principalmente pela progressão a doenças cardiovasculares (MACIEL *et al.*, 2019; MENEGUETTI; NUNES, 2019).

Em uma análise fisiopatológica, a NFD consiste em diminuição da função renal com íntima associação a hiperglicemia crônica, provocando alterações microvasculares renais, seguida de esclerose glomerular. Sua principal manifestação bioquímica consiste na presença de albumina na urina (microalbuminúria) além de apresentar hipoalbuminemia no exame de sangue. A NFD pode ser classificada em 2 estágios de acordo com valores de excreção urinária de albumina (EUA), onde valores ≥ 20 e $\leq 199 \mu\text{g}/\text{min}$ é definida como microalbuminúrica ou nefropatia incipiente e valores $\geq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ a definem como macroalbuminúria ou nefropatia clínica (DA SILVA; SILVA; ROMÃO, 2020; MALPAGA *et al.*, 2021).

2.1.5.1.3 Neuropatia diabética

Outra complicação microvascular decorrente do diabetes é a neuropatia diabética (NRD), que apresenta íntima relação com as outras complicações já citadas. Suas manifestações clínicas e subclínicas principais dizem respeito a alterações que comprometem o sistema nervoso periférico (SNP), apesar de ter evoluído a diversas classificações durante seu tempo de descobrimento, a classificação clínica mais aceita atualmente é a descrita por Thomas (1997) que as classifica em neuropatias assimétricas ou focais e multifocais e NRP simétricas ou difusas (NASCIMENTO; PUPE; CAVALCANTI, 2016).

O principal mecanismo causal para o surgimento da complicação é a hiperglicemia crônica, o que levaria a um acúmulo de produtos da via dos poliois (frutose e sorbitol) nos nervos, desencadeando a depleção de mioinositol, que é um mensageiro e sinalizador celular na atividade da insulina. A depleção desse composto provoca edema de bainha de mielina decorrente da inibição da bomba de sódio/potássio que provoca acúmulo de sódio, fazendo com que haja, por fim, a degeneração da bainha de mielina, provocando diminuição da velocidade de condução nervosa e alterações vasculares (GAGLIARDI, 2003; DE MARCO BARASUOL; PESCADOR, 2017).

A NRP apresenta prevalência de aproximadamente 30% entre os indivíduos com DM, sendo que pelo menos metade dos pacientes acometidos com a síndrome

serão afetados pela complicação. A forma mais comum de nefropatia é a polineuropatia simétrica distal (PSD) que apresentam dormência, formigamento, dor e fraqueza nos pés como manifestação clínica principal. O tratamento principal da condição consiste em controle glicêmico severo para que haja melhora do quadro clínico (CALLAGHAN *et al.*, 2012; NASCIMENTO; PUPE; CAVALCANTI, 2016).

2.1.5.4 Complicações macrovasculares

Além de complicações microvasculares, o DM também é relacionado a problemas nos grandes vasos sendo fator de risco para problemas cardiovasculares, segundo o IDF (2016), as doenças cardiovasculares (DCV) são as principais causas de morte e incapacidade entre os pacientes com diabetes possuindo como principais manifestações o acidente vascular cerebral (doença cerebrovascular, doença arterial cerebral, hemorragia intracerebral, infarto cerebral, doença arterial coronariana e doença arterial periférica); doença arterial coronariana (doença cardíaca isquêmica, doença cardíaca aterosclerótica, doença cardíaca coronária, angina de peito, infarto do miocárdio, morte coronária súbita) e doença arterial periférica (doença arterial de membros inferiores, isquemia com risco de membro, claudicação intermitente, isquemia crítica de membro).

Os mecanismos fisiopatológicos que podem indicar relação entre do DM e DCV são diversos, dentre eles a inflamação celular, o estresse oxidativo e a disfunção endotelial. Além disso, também há uma relação direta entre o aumento de HbA1c e progressão de doença dos grandes vasos. Como reforço de sua prevalência e importância, em um estudo brasileiro a presença de complicações vasculares no DM, especialmente a cardiopatia apresentou prevalência de 69% entre os indivíduos participantes da pesquisa (DE ALMEIDA *et al.*, 2017; AGUIAR; DUARTE; CARVALHO, 2019).

2.1.6 Medidas terapêuticas

As medidas terapêuticas principais para o diabetes são o tratamento dietético, prática de exercícios físicos e tratamento medicamentoso com insulina exógena e hipoglicemiantes. No entanto, para melhora da qualidade de vida e controle de complicações, também são estudadas terapias complementares com outros compostos como suplementos alimentares. A Diretriz da Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), cita em seu documento diversos compostos que vem sendo estudados, dentre eles a creatina.

2.2 CREATINA

2.2.1 Definição

A creatina, também chamada de α -metil guanidina-ácido acético, é um composto aminoácido não proteico constituído por três aminoácidos (arginina, glicina e metionina), que há anos vem sendo utilizado apenas com objetivo de melhoria de desempenho esportivo, sendo um dos ergogênicos de melhor eficácia em esportes de alta intensidade segundo a *International society of sports nutrition* (ISSN), o *American Dietetic Association, Dietitians of Canada* (ADA) e o *American College of Sports Medicine* (ACSM). Ademais, além do excelente efeito ergogênico, atribui-se a esse composto melhora de algumas condições clínicas como sarcopenia, osteoporose, câncer, reabilitação, cognição, saúde cardiovascular e diabetes (KREIDER; STOUT, 2021).

A creatina é produzida endogenamente pelo fígado, rins e pâncreas, por meio dos aminoácidos já citados. Além disso, também pode ser obtida por meio da alimentação, sendo a carne vermelha e peixes as principais fontes. Porém, a creatina obtida pela alimentação onívora é capaz de suprir apenas 60% dos estoques corporais de creatina. Assim, para incrementar ao máximo os estoques corporais de creatina, é recomendada a ingestão por meio de protocolos de suplementação com metodologias específicas (BROSNAN; BROSNAN, 2016; OLIVEIRA; AZEVEDO; CARDOSO, 2017).

Em indivíduos vegetarianos há menor ingestão de creatina dietética visto que o nutriente é mais presente em produtos cárneos e pouco presente no leite e ovos. Diante disso, a concentração de creatina plasmática é diminuída no soro, plasma, glóbulos vermelhos e também nos músculos, porém a concentração de creatina cerebral é equivalente à de onívoros (KAVIANI; SHAW; CHILIBECK, 2020).

2.2.2 Síntese e Metabolismo

Endogenamente a creatina é sintetizada principalmente pelos rins e fígado. Nos rins a enzima l-arginina:glicina amidinotransferase (AGAT) catalisa a reação de transferência do grupo amidino da arginina para o grupo amino da glicina, formando guanidinoacético que é liberado na circulação e captado pelos hepatócitos. O fígado possui a enzima guanidinoacetato N-metiltransferase (GAMT). O GAMT utiliza o S-adenosil metionina como doador de metila para síntese final da creatina e S-adenosil-homocisteína (SAH). Por fim, a creatina é liberada na circulação e captada e armazenada pelas células que possuem os transportadores de creatina (SLC6A8). Além disso, essas enzimas também são expressas em outras células, como os ácinos

pancreáticos, adipócitos e células músculo esqueléticas (DA SILVA *et al.*, 2009; KAZAK; COHEN, 2020).

Os estoques corporais de creatina se encontram nos músculos, onde sua concentração é de aproximadamente de 95% na forma de creatina livre e fosfocreatina (PCr) e a outra parcela (5%) está distribuída no cérebro e testículos. O metabólito da creatina é a creatinina, que corresponde a 1 a 2% da creatina muscular intramuscular degradada, sendo excretado pela urina. Os estoques de creatina intramuscular somam 120mmol/kg de massa muscular seca, podendo chegar a 160mg/kg (KREIDER *et al.*, 2017).

2.2.3 Protocolos de suplementação e segurança na utilização

Inicialmente para elucidar se a suplementação de creatina exógena provocaria aumento das concentrações corporais, Hultman *et al.* (1996) realizaram um estudo mostrando que a suplementação de 20g (0,3g/kg/dia) de creatina por dia durante 5-6 dias aumentaria os estoques corporais de Cr e PCr em 20% permanecendo constante com a suplementação diária. O mesmo aumento também foi documentado com a suplementação de 3g (0,03g/kg/dia) de creatina por dia durante 28 dias. Atualmente os protocolos de suplementação recomendados por sociedades internacionais como a International Society of Sports Nutrition (ISSN) sugerem a mesma dose de 0,3g/kg/dia para preenchimento inicial dos estoques corporais, seguido de doses de 3-5g/dia por até 5 anos (KREIDER *et al.*, 2017).

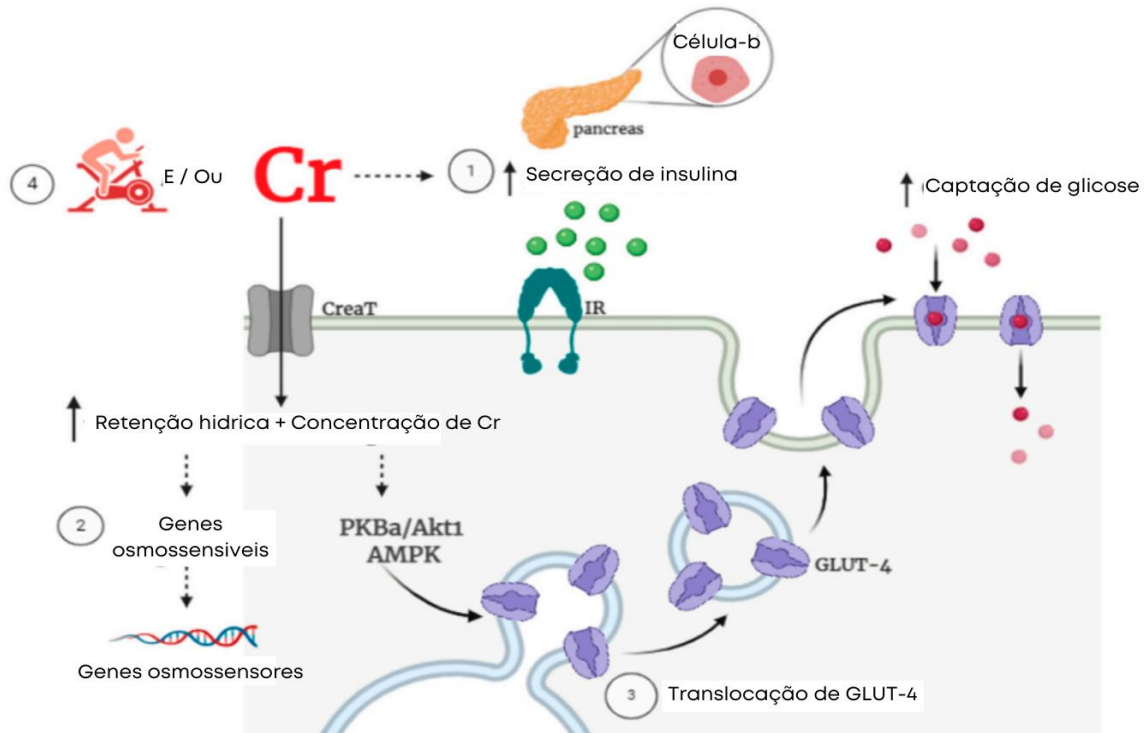
Como a creatina tem a creatinina como metabólito final, que é excretado pelos rins, surgiu a questão sobre sua segurança para o público com diabetes, no entanto, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego controlado por placebo conduzido com a população com DM2, não foram encontradas alterações nos parâmetros de depuração de creatinina, ureia sérica e urinária, eletrólitos, proteinúria e albuminúria com a suplementação de 5g/dia monohidrato de creatina por 12 semanas (GUALANO *et al.*, 2011a).

2.2.4 Mecanismo de melhora do controle glicêmico

Os possíveis mecanismos hipotetizados para a melhora do controle glicêmico a partir da suplementação com creatina são: o aumento da secreção de insulina pelas células beta *in vitro* e em ratos, porém não em humanos; retenção de água intracelular e genes osmossensores que ativariam cascatas de sinalização celular estimulando a síntese de glicogênio ou também sendo associado a maiores níveis de IGF-1 que possui atividade semelhante a insulina; aumento do conteúdo ou translocação do

transportador de glicose GLUT-4 e também aumento das adaptações geradas pelo exercício físico que aumentam a captação de glicose pelo músculo de maneira independente de insulina via *Adenosine Monophosphate-activated protein kinase* (AMPK) (Figura 2) (SOLIS; ARTIOLI, GUALANO, 2021).

Figura 2 – Potenciais mecanismos de interação da suplementação com creatina e homeostase glicêmica.



Fonte: Traduzido de SOLIS; ARTIOLI; GUALANO, (2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Apresentar as evidências científicas atuais sobre os efeitos da suplementação de creatina no controle glicêmico de pacientes com diabetes mellitus por meio de uma revisão da literatura narrativa.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Informar eficácia, efetividade da suplementação a partir dos dados informados nos estudos.

Demonstrar o protocolo de uso da suplementação de creatina.

Relatar a presença de riscos com a utilização do suplemento nos pacientes com diabetes mellitus por meio da interpretação dos exames bioquímicos apresentados nas evidências científicas analisadas.

4 METODOLOGIA

4.1 TIPO DE ESTUDO

Este estudo é uma revisão narrativa da literatura de artigos nacionais e internacionais relacionados ao tema. A pesquisa foi realizada nas bases de dados *Pubmed* e *Scielo* e também na lista de referências dos artigos selecionados, desde que se enquadrem no período de tempo delimitado pelo estudo. Na base *Pubmed* foi realizada a pesquisa apenas com descritores em inglês, enquanto na base *Scielo* foram utilizados tanto em inglês quanto em português. Os descritores utilizados na pesquisa foram: suplementação de creatina, controle glicêmico, diabetes tipo 2, insulina e controle de glicose na língua portuguesa e *creatine supplementation, glycemic control, type II diabetes, insulin* e *glucose control* na língua inglesa.

4.2 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Foram inclusas pesquisas realizadas no período de 2008 a 2021, nos idiomas Inglês e Português presentes nas bases de dados estipuladas ou obtidas nas referências bibliográficas dos estudos *in vitro* e *in vivo*, porém não em revisões sistemáticas. Além disso, também foi necessário que os artigos selecionados apresentassem os resumos e textos completos disponíveis. Os tipos de estudos incluídos foram: estudos *in vitro*, ensaios clínicos em ratos ou camundongos e em humanos além de revisões sistemáticas que avaliem a suplementação com creatina ao metabolismo da glicose, de forma que provoque maior captação desse macronutriente para a célula. Em relação ao público estudado foram incluídos os públicos de indivíduos saudáveis ou com diabetes, sedentários ou fisicamente ativos; submetidos ou não a exercício físico.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos estudos não relacionados ao tema encontrados na pesquisa, duplicatas, estudos em animais que não sejam camundongos ou ratos, atletas profissionais e estudos de revisão ou observacionais.

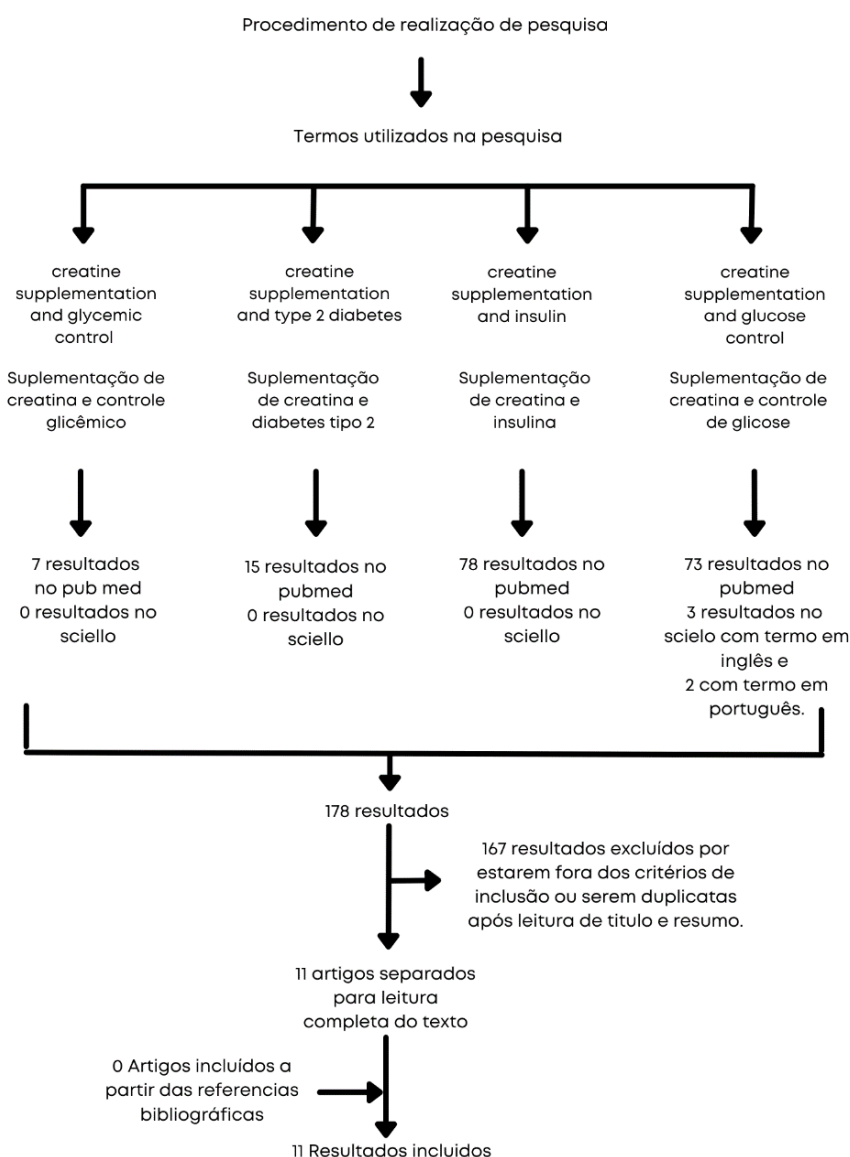
4.4 PESQUISA E ORGANIZAÇÃO

Para realização da pesquisa em inglês foi utilizada a combinação do descritor “*creatine supplementation*” com outros descritores individualmente formando pares. Assim como na pesquisa realizada em português, que utilizou o descritor “suplementação de creatina” combinado com os demais. Após a pesquisa nas bases de dados, os artigos encontrados passaram por leitura prévia do título e resumo para avaliar sua elegibilidade neste trabalho de acordo com os critérios pré-estabelecidos.

Em seguida foram classificados em uma tabela com informações sobre o estudo e sua fonte originária sendo posteriormente discutidos em um tópico específico na sessão “Resultados e discussão”.

Os artigos de interesse presentes nas referências bibliográficas dos resultados encontrados nas bases de dados foram adicionados, seguindo os mesmos critérios de elegibilidade e exclusão, com objetivo de aprofundar a fundamentação teórica enriquecer o conhecimento presente que não tenha sido encontrado com os descritores utilizados nessa revisão. No entanto, não foi descoberto nenhum arquivo de interesse após busca nas referências bibliográficas. O processo metodológico está descrito na figura 3.

Figura 3 – Fluxograma de seleção de artigos.



Fonte: Autor (2022).

A critério de organização, os resultados foram expostos a seguir separados de acordo com sua classificação (*in vitro*, estudos em animais, pesquisas em humanos e revisões sistemáticas), cada subtópico foi apresentado em ordem cronológica, do mais antigo para o mais atual.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao final do processo metodológico foram separados 11 artigos para inclusão no estudo, sendo eles estudo *in vitro* (1), estudos em animais (4), estudos em humanos (5) e revisão sistemática (1). Em relação a origem dos artigos, 2 deles foram obtidos a partir de pesquisa na base de dados *Scielo* enquanto 9 foram obtidos a partir da base de dados *Pubmed*. Os artigos selecionados estão sintetizados na tabela 2.

Tabela 2 – Síntese dos artigos selecionados no estudo.

(Continua)

Autores	Intervenção	Parâmetros avaliados	Público ou Amostra analisada	Resultados	Origem
XU, W.; LIN, D.; HUANG, C. (2017).	2,0 mMol equivalente a 20g de creatina em humanos.	Metabólitos como: Cr, PCr, Glicose, e lactato	Mioblastos c2c12 de musculo esquelético de ratos.	<p>Maior concentração de Cr e PCr assim como de glicose. Correlação positiva entre o aumento de Glicose e Cr. Sem diferenças significativas sobre TOTG e dosagens de Glicogênio muscular e hepático.</p> <p>Menor ASCG somente no grupos Cr + Tr e Tr. Enquanto houve aumento nos grupos sem treinamento e com suplementação isolada de creatina. Aumento da Glicose e Insulina no grupo DEX + Cr e no grupo Cr isolada; Aumento dos valores de HOMA-IR nos grupos DEX e DEX + Cr; Diminuição na translocação de GLUT-4 nos grupos DEX e DEX + CR.</p>	Pubmed
Freire <i>et al.</i> (2008).	2% da ração (Possuíram acesso livre a água e ração) por 8 semanas.	TOTG e dosagens de glicogênio muscular e hepático	Ratos winstar sedentários e submetidos a treinamento	<p>Menor ASCG somente no grupos Cr + Tr e Tr. Enquanto houve aumento nos grupos sem treinamento e com suplementação isolada de creatina. Aumento da Glicose e Insulina no grupo DEX + Cr e no grupo Cr isolada; Aumento dos valores de HOMA-IR nos grupos DEX e DEX + Cr; Diminuição na translocação de GLUT-4 nos grupos DEX e DEX + CR.</p>	Scielo
Vaisy <i>et al.</i> (2011).	Dieta de cafeteria + suplementação de creatina (2,5% da ração) diariamente por 12 semanas.	TOTG, Cr, PCr e dosagem de glicogênio.	Ratos wistar	<p>Menor ASCG somente no grupos Cr + Tr e Tr. Enquanto houve aumento nos grupos sem treinamento e com suplementação isolada de creatina. Aumento da Glicose e Insulina no grupo DEX + Cr e no grupo Cr isolada; Aumento dos valores de HOMA-IR nos grupos DEX e DEX + Cr; Diminuição na translocação de GLUT-4 nos grupos DEX e DEX + CR.</p>	Pubmed
Nicastro <i>et al.</i> (2012).	Suplementação com creatina (5g/kg/dia) em ratos submetidos ao uso de dexametasona por 7 dias.	Níveis séricos de glicose e insulina, HOMA-IR, translocação de glut-4 para o sarcolema.	Ratos wistar	<p>Menor ASCG somente no grupos Cr + Tr e Tr. Enquanto houve aumento nos grupos sem treinamento e com suplementação isolada de creatina. Aumento da Glicose e Insulina no grupo DEX + Cr e no grupo Cr isolada; Aumento dos valores de HOMA-IR nos grupos DEX e DEX + Cr; Diminuição na translocação de GLUT-4 nos grupos DEX e DEX + CR.</p>	Pubmed

Tabela 2 – Síntese dos artigos selecionados no estudo.

(Continuação)

Autores	Intervenção	Parâmetros avaliados	Público ou Amostra analisada	Resultados	Origem
Araújo <i>et al.</i> (2013).	13% da ração por 7 dias e 2% da ração por 55 dias.	TOTG, captação e oxidação de glicose, síntese e concentração de glicogênio e produção de lactato pelo músculo sóleo.	40 Ratos wistar	Menor área sob a curva de glicose do grupo treinamento + suplementação de creatina. Maior oxidação de glicose nos grupos que suplementaram creatina em relação aos que não utilizaram. Sem alterações significativas nos outros parâmetros.	Sciello
Gualano <i>et al.</i> (2008)	0,3g/kg dose de carregamento por 1 semana e 0,15g/kg de manutenção por 11 semanas. (10g/dia de creatina por 12 semanas).	TOTG; Insulina plasmática em jejum e HOMA IR	Homens sedentários saudáveis	Menor área sob a curva de glicose no grupo Cr. Sem diferenças significativas nos parâmetros de Insulina e HOMA IR.	Pubmed
Gualano <i>et al.</i> (2011b).	5g de creatina por dia (12 semanas).	HbA1c, Insulina em jejum, Peptídeo C, Homa IR e Homa-beta Expressão e translocação de proteína GLUT-4.	Indivíduos pré-diagnósticos com diabetes fisicamente sedentários.	Redução significativa de HbA1c no grupo Creatina. Menores valores de glicose em jejum e no exame de TOTG. Sem diferenças significativas nos marcadores de insulina e Peptídeo C e HOMA IR.	Pubmed

Tabela 2 – Síntese dos artigos selecionados no estudo.

					(Conclusão)
Autores	Intervenção	Parâmetros avaliados	Público ou Amostra analisada	Resultados	Origem
Alves <i>et al.</i> (2012).	5g/dia de creatina por 12 semanas	IR-beta, MAPK p42/44, AKT-1, AMPK-alfa, translocação de Glut-4, HbA1c.	Indivíduos com diabetes tipo II	Diminuição de HbA1c e aumento de translocação de Glut-4 associado a tendência de aumento no conteúdo de AMPK-alfa. Sem diferenças significativas nos parâmetros de insulina em jejum e HOMA IR e aumento na glicemia em jejum em ambos os grupos.	Pubmed
Forbes <i>et al.</i> (2017).	0,3g/kg por 5 dias e 0,1g/kg de creatina por 23 dias.	Glicose e insulina em jejum e HOMA IR	Mulheres recreacionalmente ativas	Sem diferenças significativas nos parâmetros de resistência à insulina e inflamatórios.	Pubmed
Oliveira <i>et al.</i> (2020).	5g/dia de monohidrato de creatina todos os dias por 12 semanas.	Glicose, insulina, adiponectina, leptina, interleucina 6, interleucina 10, proteína quimioatraente de monócitos-1 e proteína C reativa	Idosos de 60 a 80 anos sedentários.	Sem diferenças significativas nos parâmetros de resistência à insulina e inflamatórios.	Pubmed

Fonte: Autor (2022).

Legenda: Cr: Creatina, PCr: Creatina-fosfato, TOTG: Teste oral de tolerância a glicose; ASCG: Área sob a curva de glicose; DEX: Dexametasona

5.1 ESTUDOS *IN VITRO*

Inicialmente com estudos *in vitro*, temos o trabalho de Xu, Lin e Huang (2017), que teve como objetivo utilizar o mecanismo de metabolômica celular baseada na ressonância magnética nuclear de prótons ($^1\text{H NMR}$), para identificar metabolitos produzidos e vias metabólicas significativamente alteradas pela suplementação de creatina em culturas de mioblastos c212 de músculo esquelético de ratos. Foram utilizados 2,0mM, o que corresponderia a 20g que seria equivalente a uma dose do protocolo de carregamento de creatina em humanos. Como resultados foram

encontradas maiores concentrações intracelulares de Cr ($p < 0,001$), PCr ($p < 0,001$) e glicose ($p < 0,05$), indicando melhora metabólica no metabolismo glicídico. Além disso, também foi vista correlação positiva entre o aumento de Cr total, Cr e PCr e com glicose apresentando valor de $p < 0,05$, evidenciando um potencial benéfico de maior captação de glicose pelos mioblastos c2c12. Uma possível explicação demonstrada pelos autores seria pela suplementação de Cr estimular a via AMPK, que promove maior influxo de glicose para o meio intracelular. Vale salientar que a pesquisa em questão, apesar de positiva se trata de um estudo *in vitro*, o que não garante alta confiabilidade das respostas obtidas, sendo necessário cautela para extrapolações desses resultados para humanos.

5.2 ESTUDOS EM ANIMAIS

Dando prosseguimento com avaliações em animais, Freire *et al.* (2008), conduziram um estudo que tinha como objetivo avaliar os efeitos da suplementação de creatina em ratos submetidos ao exercício físico sobre a captação de glicose. Com os resultados obtidos não foram encontradas diferenças significativas entre os parâmetros do exame de TOTG e nas dosagens de glicogênio muscular e hepático. Como possível hipótese justificativa dos autores, foi citada a escolha do músculo, que não possui o tipo de fibra ideal para a avaliação, assim como a intensidade do exercício imposta aos ratos, supondo que os possíveis efeitos benéficos da suplementação com creatina só seriam observados quando associados as adaptações decorrentes do treinamento intenso.

Em concordância a justificativa do estudo anterior, um trabalho conduzido por Vaisy *et al.* (2011), buscou avaliar os efeitos da suplementação de creatina isoladamente ou em combinação com exercício sobre a melhora de sensibilidade a insulina em ratos expostos a dieta de cafeteria (rica em açúcares refinados) e com maior volume de treino comparado ao do estudo de Freire *et al.* (2008). Como resultados encontrados, foram vistos menores valores de área sob a curva de glicose dos grupos submetidos a treinamento físico e o grupo de suplementação com creatina em conjunto com treinamento físico em relação ao grupo que consumiu somente a dieta de cafeteria ($p < 0,05$). Isso indica possível melhora na condição de controle glicêmico somente quando associada a suplementação ao exercício físico. No estudo em questão não foram analisadas as diferenças estatísticas entre os grupos Creatina + Treinamento e o Treinamento isolado para verificar significância estatística e

analisar se o efeito exposto no estudo foi exclusivo ao treinamento físico, visto que no grupo que suplementou creatina houve aumento da área sob a curva de glicose.

Em outro ambiente, ratos wistar foram expostos a doses de 5mg/kg de dexametasona com o intuito de promover resistência à insulina e foram suplementados com 5g/kg/dia de creatina por 7 dias com objetivo de avaliar se existiria melhora nos parâmetros de sensibilidade a insulina. Os resultados encontrados relataram aumento da glicose e insulina sérica no grupo DEX + Cr e no grupo creatina isolada; aumento dos valores de HOMA-IR nos grupos DEX e DEX + Cr e diminuição na translocação de GLUT-4 nos grupos DEX e DEX + CR (todos os valores apresentaram significância estatística com $p < 0,05$). Esses achados foram contra o que a literatura apresentada no texto indicava sob efeitos benéficos da suplementação com creatina, e os autores recomendam cautela ao extrapolar as informações aqui obtidas para humanos, sendo necessários mais estudos para elucidar as informações aqui obtidas (NICASTRO *et al.*, 2012).

Posteriormente em 2013, outro estudo foi conduzido com objetivo de avaliar a melhora de homeostase de glicose com a suplementação de creatina e exercício físico. Como critérios avaliativos foram utilizados o exame TOTG, oxidação de glicose, síntese de glicogênio e produção de lactato pelo musculo sóleo. Reforçando os resultados encontrados no estudo de Vaisy *et al.* (2011) foi evidenciado menor área sob a curva no exame de TOTG no grupo que realizou treinamento e suplementou creatina e maior oxidação de glicose nos grupos suplementados com creatina. No entanto, quanto a captação de glicose, síntese de glicogênio e concentração de glicogênio os resultados não demonstraram diferenças significativas entre os grupos (ARAUJO *et al.*, 2013). A menor área sob a curva de glicose, quando comparado ao artigo de Freire, *et al.* (2008), relatado anteriormente, pode ter tido melhor efeito devido a melhor adaptação ao treinamento, que o estudo em questão foi melhor controlado, e a inalteração de captação de glicose, síntese de glicose e concentração de glicogênio pode não ter sido alterada pelo tipo de fibra do músculo analisado, fator também citado no estudo de Freire.

5.3 ESTUDOS EM HUMANOS

Iniciando a narrativa dos estudos em humanos, temos o estudo de Gualano *et al.* (2008), que buscou avaliar o efeito da suplementação com creatina associada a treinamento aeróbio moderado em indivíduos sedentários saudáveis. Foi ofertado 0,3g/kg/dia durante uma semana e posteriormente 0,15g/kg nas 11 semanas

restantes do estudo. Analisou-se o TOTG nos períodos pré, pós 4, 8 e 12 semanas de intervenção, além dos exames de insulina plasmática em jejum e HOMA IR. Como resultados não foram encontradas diferenças significativas nos parâmetros de insulina em jejum e HOMA-IR, ou seja, sem alterações em parâmetros de sensibilidade a insulina. No entanto, foi visto que a suplementação com creatina em todos os períodos mostrou menor área sob a curva de glicose em relação ao grupo placebo, indicando possível mecanismo de melhora de controle glicêmico independente da insulina.

Em humanos, o primeiro ensaio clínico randomizado-duplo cego com a suplementação de creatina para pacientes com diabetes mellitus tipo II com idade >45 anos foi conduzido por Gualano *et al.* (2011b). No trabalho em questão a creatina foi associada ao exercício físico, durante 12 semanas, com o uso de doses de 5g por dia e exercícios realizados 3 vezes por semana. Como resultados encontrados, no grupo suplementado com creatina foram vistos menores valores significativos de HbA1c, glicemia em jejum e no exame de TOTG. Além disso, também apresentou valores significativamente maiores de proteína de membrana Glut-4 e também na sua relação proteína de membrana-proteína total. No entanto, valores de insulina e peptídeo C, HOMA IR e HOMA-beta não apresentaram diferenças significativas, assim como no estudo anterior. Além disso, nenhum efeito adverso foi relatado entre os participantes da pesquisa e os efeitos de redução na glicemia foram superiores ao proporcionados pelo exercício físico ou uso de metformina de forma isolada. Os autores ainda enfatizam que com os resultados não é possível afirmar se os benefícios obtidos são da suplementação de creatina isoladamente ou de sua interação com exercício físico.

O estudo de Alves *et al.* (2012), que teve como objetivo compreender os mecanismos de sinalização responsáveis pela translocação de GLUT-4 e ao aumento de captação de glicose pelo músculo esquelético. Para avaliar esse efeito, foi investigada a cascata de reação desencadeada pelo complexo insulina-receptor na membrana da célula do tecido muscular de pacientes com diabetes tipo II. Foi um estudo randomizado-duplo cego controlado por placebo que promoveu suplementação de 5g de creatina a pacientes não vegetarianos com diabetes tipo II (n=25) submetidos a treinamento físico (2 vezes por semana). No início e no fim do estudo (após 12 semanas de intervenção), foram feitas biópsias de uma subamostra dos grupos placebos e suplementação de creatina. Como resultados encontrados, foram vistos menores valores de HbA1c ($p < 0,001$) e aumento na translocação de GLUT-4 ($p < 0,001$), além de apresentar tendência de aumento no conteúdo de AMPK-

alfa ($p = 0,06$), mostrando, segundo os autores, possível relação mecanicista ao AMPK-alfa. No entanto, esse valor não foi estatisticamente significativo com $p < 0,05$. Posteriormente ainda foi feita análise associativa das alterações de AMPK, Translocação de GLUT-4 e HbA1c, indicando correlação estatisticamente positiva.

Condizente com o resultado encontrado no estudo de Gualano *et al.* (2008), um estudo com mulheres recreacionalmente ativas foi realizado, onde intervenção com a suplementação de creatina associada ao treinamento intervalado de alta intensidade (HIIT) 3 vezes por semana durante um mês e o grupo placebo somente HIIT. Os parâmetros bioquímicos avaliados, foram: glicose em jejum, insulina em jejum e HOMA IR. Os resultados encontrados não mostraram diferenças significativas nos parâmetros de insulina em jejum e HOMA IR, assim como os estudos anteriores. No entanto, um aumento da glicemia em jejum, tanto no grupo placebo quanto suplementado com creatina ($p < 0,05$) foi relatado. Nesse estudo em questão não foi realizado o TOTG como no estudo anterior para verificar a possível interação não dependente de insulina no processo de captação de glicose quando associado ao HIIT. Como hipótese para a inalteração, os autores relataram que é possível que como a amostra é composta mulheres saudáveis, o pouco tempo de duração do estudo não proporcionou mudança na sensibilidade a insulina por já possuírem boa resposta ao hormônio ou até que as mulheres jovens respondam de forma diferente dos homens ao treinamento intervalado de alta intensidade (Forbes *et al.*, 2017).

Por fim, e não distante dos demais resultados visto em estudos em humanos, foi encontrado o estudo de Oliveira *et al.* (2020), que foi o único estudo que buscou avaliar a suplementação com creatina na resistência à insulina e inflamação em idosos saudáveis (60 a 80 anos). Nessa pesquisa em questão foi suplementado no grupo de intervenção 5g de creatina todos os dias associado a treinamento resistido supervisionado 3 vezes por semana por 12 semanas, o grupo placebo realizou somente a prática de exercício físico. No início e no fim foi avaliado a glicose, insulina, adiponectina, leptina, interleucina 6, interleucina 10, proteína quimioatraente de monócitos-1 e proteína C reativa. Como resultados encontrados, não foram vistas diferenças significativas nos parâmetros de resistência à insulina e inflamação, assim como nos resultados de estudos anteriores em humanos que não demonstraram melhora nos parâmetros de secreção de insulina, e sim em mecanismos de captação de glicose independentes desse hormônio.

Tabela 3 – Tipo de associação dos estudos com melhora do metabolismo glicídico.

(Continua)

Autores	Tipo de estudo	Parâmetro analisado	Associação com melhora de controle glicêmico
Xu, W.; Lin, D.; Huang, C. (2017).	In vitro	Metabólitos celulares como: Cr, PCr, Glicose, e lactato	Positiva. Maior concentração de Cr e PCr assim como de glicose. Correlação positiva entre o aumento de glicose e Cr.
Freire <i>et al.</i> (2008).	Em animais	TOTG e dosagens de glicogênio muscular e hepático	Neutra. Sem diferenças significativas sobre TOTG e dosagens de Glicogênio muscular e hepático
Vaisy <i>et al.</i> (2011).	Em animais	TOTG, Cr, PCr e dosagem de glicogênio.	Positiva. Menor valor de ASCG somente no grupos Cr + Tr e Tr. Enquanto houve aumento nos grupos sem treinamento e com suplementação isolada de creatina.
Nicastro <i>et al.</i> (2012).	Em animais	Níveis séricos de glicose e insulina, HOMA-IR, translocação de glut-4 para o sarcolema.	Negativa. Aumento da glicose e insulina sérica no grupo DEX + Cr e no grupo creatina isolada; Aumento dos valores de HOMA-IR nos grupos DEX e DEX + Cr; Diminuição na translocação de GLUT-4 nos grupos DEX e DEX + CR.
Araújo <i>et al.</i> (2013).	Em animais	TOTG, captação e oxidação de glicose, síntese e concentração de glicogênio e produção de lactato pelo musculo sóleo.	Positiva. Menor área sob a curva de glicose do grupo treinamento + suplementação de Cr. Maior oxidação de glicose nos grupos que suplementaram creatina em relação aos que não utilizaram. Sem alterações significativas nos outros parâmetros.
Gualano <i>et al.</i> (2008).	Em Humanos	TOTG; Insulina plasmática em jejum e HOMA IR	Positiva. Menor área sob a curva de glicose no grupo Cr. Sem diferenças significativas nos parâmetros de Insulina e HOMA IR.;
Gualano <i>et al.</i> (2011b)	Em humanos	HbA1c, Insulina em jejum, Peptideo C, Homa IR e Homa-beta Expressão e translocação de proteína GLUT-4.	Positiva. Redução significativa de HbA1c no grupo Cr. Menores valores de glicose em jejum e no exame de TOTG. Sem diferenças significativas nos marcadores de insulina e Peptideo C e HOMA IR.

Tabela 3 – Tipo de associação dos estudos com melhora do metabolismo glicídico.

(Conclusão)

Autores	Tipo de estudo	Parâmetro analisado	Associação com melhora de controle glicêmico
Alves <i>et al.</i> (2012).	Em humanos	IR-beta, MAPK p42/44, AKT-1, AMPK-alfa, translocação de Glut-4, HbA1c.	Positiva. Diminuição de HbA1c e aumento de translocação de Glut-4 associado a tendência de aumento no conteúdo de AMPK-alfa.
Forbes <i>et al.</i> (2017)	Em humanos	Glicose e insulina em jejum e HOMA IR	Neutra. Sem diferenças significativas nos parâmetros de insulina em jejum e HOMA IR e aumento na glicemia em jejum em ambos os grupos.
Oliveira <i>et al.</i> (2020).	Em humanos	Glicose, insulina, e proteína C reativa	Neutra. Sem diferenças significativas nos parâmetros avaliados.

Fonte: Autor (2022).

Em suma, a maioria dos resultados incluídos neste estudo registraram melhora do controle glicêmico com a suplementação de creatina. Naqueles em que não se observou efeito, ou seja, mostraram neutralidade, apresentaram algumas justificativas como a intensidade do exercício realizado ser insuficiente para promover adaptações necessárias (Freire *et al.*, 2008). E para estes mesmos autores a suplementação só seria benéfica com auxílio das adaptações geradas pelo exercício. Isso acabou sendo comprovado em estudos com melhor controle de intensidade do exercício físico, como os de Vaisy *et al.* (2011) e Araújo *et al.* (2013). Além disso, as pesquisas de Forbes *et al.* (2017) e Oliveira *et al.* (2020) também não mostraram tais benefícios, porém não avaliaram parâmetros que foram melhorados nos estudos anteriores como o teste oral de tolerância a glicose (TOTG), hemoglobina glicada (HbA1c), possivelmente como resultado de mecanismos independentes da maior secreção de insulina.

No que diz respeito a resposta negativa à suplementação de creatina encontrada no estudo de Nicastro *et al.* (2013), vale salientar que o tempo do estudo foi pequeno e a dose utilizada, comparada aos processos de saturação de estoques corporais de creatina propostos anteriormente por Kreider *et al.* (2017), não teriam sido suficientes para melhorar o controle glicêmico, indicando possível interferência do uso de dexametasona provocando resistência insulínica.

Por fim, diante da maioria das evidências encontradas mostrando benefícios da suplementação de creatina e controle glicêmico, pode-se inferir que pessoas com diabetes mellitus tipo II, principalmente em indivíduos mais jovens e recém

diagnosticados podem obter melhores resultados do tratamento, qualidade de vida e prevenir o surgimento de complicações da doença, uma vez que é possível associar a mudança nas escolhas alimentares, o exercício físico e o tratamento farmacológico com essa opção adjuvante não medicamentosa.

5.4 REVISÕES SISTEMÁTICAS

Por fim, além dos estudos vistos anteriormente, também foi encontrado uma revisão sistemática relacionando a suplementação com creatina e o controle glicêmico. Essa revisão foi conduzida por Pinto et al. (2016), e abrangeu estudos a partir do ano de 2000 até 2016 com a presença de estudos em animais e humanos. Os estudos em animais (11) obtiveram um número de participantes total, somando todos os estudos de 382 ratos ou camundongos e apresentaram resultados divergentes. Em humanos, isoladamente a creatina não apresentou efeitos positivos em relação a tolerância a glicose e sensibilidade a insulina. No entanto, quando associada a exercício físico foi apresentado melhora quando comparadas a suplementação de creatina isoladamente, tanto em indivíduos saudáveis quanto em pessoas com diabetes mellitus tipo II. As conclusões apresentadas nesse estudo demonstram que apesar de efetiva em humanos, essas respostas não devem ser extrapoladas para outros pacientes como aqueles com pior controle glicêmico, mais velhos, tratamento farmacológico diferente como o uso de insulina exógena ou são fisicamente inativos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Desse modo, os objetivos propostos inicialmente foram cumpridos de forma satisfatória encontrando 1 estudo *in vitro* com associação positiva, 4 estudos em animais com divergência entre as evidências encontradas e 5 estudos em humanos mostrando relação positiva ou neutra em relação controle glicêmico. No entanto as considerações que apresentaram neutralidade não avaliaram o efeito de translocação de GLUT-4 ou TOTG. Dessa forma, a partir das evidências existentes até então, é possível indicar que a suplementação com creatina associada ao exercício físico para pacientes com diabetes mellitus tipo II parece ser uma boa opção terapêutica complementar, mostrando resultados positivos na translocação de proteína GLUT-4 para a membrana celular, um dos mecanismos teorizados inicialmente como resposta mecanicista a suplementação melhorando parâmetros como TOTG e HbA1c nos estudos avaliados.

Por ser eficaz e segura no tempo de 12 semanas e podendo promover uma melhor qualidade de vida e controle glicêmico com as doses geralmente utilizadas para melhoria de desempenho esportivo (5g/dia). Em geral propõem fazer inicialmente o processo de saturação utilizando doses de 0,3g/kg/dia por 5-6 dias seguido de dose de manutenção com doses de 3 a 5g por dia, porém esse protocolo não foi utilizado no público com diabetes mellitus, propondo então a dose de 5g por dia, todos os dias sem saturação. Porém, o período de segurança e efetividade mostrado nos estudos é de 12 semanas não sabendo se o uso crônico por mais tempo teria capacidade de retardar a progressão para as diversas complicações do diabetes. Mas, diante das evidências atuais, essa pode ser, uma opção terapêutica viável para esse público tão importante. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar completamente os efeitos no longo prazo, e com outras particularidades individuais para que esse tratamento seja aplicado de forma adequada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGUIAR, C.; DUARTE, R.; CARVALHO, D. Nova abordagem para o tratamento da diabetes: da glicemia à doença cardiovascular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Portugal, v. 38, n. 1, p. 53-63, jan. 2019. DOI 10.1016/j.repc.2018.03.013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0870255118300994>. Acesso em 23 jan. 2022.

ALVES, C. R. R. *et al.* Creatine-induced glucose uptake in type 2 diabetes: a role for AMPK- α ? **Amino Acids**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 1803-1807, feb. 2012. DOI 10.1007/s00726-012-1246-6. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00726-012-1246-6#citeas> Acesso em 23 jan. 2022.

ARAÚJO, M. B. *et al.* Influence of creatine supplementation on indicators of glucose metabolism in skeletal muscle of exercised rats. **Motriz: Revista de Educação Física**, Rio Claro, v. 19, p. 709-716, oct./dez. 2013. DOI 10.1590/S1980-65742013000400007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/motriz/a/3tsTZrZ5C8c8S6yT8cxTX7N/?lang=en> Acesso em: 23 jan. 2022.

BOSCO, A. *et al.* Retinopatia diabética. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 49, p. 217-227, abr. 2005. DOI 10.1590/S0004-27302005000200007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/cKy7w6RMzN64YMvbnzqZRtg/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 23 jan. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigitel Brasil 2019: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020.

BROSNAN, M. E.; BROSNAN, J. T. The role of dietary creatine. **Amino acids**, Canadá, v. 48, n. 8, p. 1785-1791, jan. 2016. DOI 10.1007/s00726-016-2188-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26874700/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

CALLAGHAN, B. C. *et al.* Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. **Lancet Neurol**, Ann Arbor, v. 11, n. 6, p. 521-534, jun. 2012. DOI 10.1016/S1474-4422(12)70065-0. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4254767/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

DA SILVA, A. P. P.; SILVA, A. R.; ROMÃO, J. A. Nefropatia diabética: uma revisão integrativa da literatura. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 10, p. e6959109082, oct. 2020. DOI 10.33448/rsd-v9i10.9082. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/9082>. Acesso em: 23 jan. 2022.

DA SILVA, R. P. *et al.* Creatine synthesis: hepatic metabolism of guanidinoacetate and creatine in the rat in vitro and in vivo. **American Journal of Physiology-**

Endocrinology and Metabolism, [S.l.], v. 296, n. 2, p. 256-261, nov. 2009. DOI 10.1152/ajpendo.90547.2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19017728/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

DE ALMEIDA, V. C. D. *et al.* Complicações micro e macrovasculares em pessoas com Diabetes Mellitus tipo 2 em atendimento ambulatorial. **Rev Rene**, Fortaleza, v. 18, n. 6, p. 787-793, nov./dez. 2017. DOI 10.15253/2175-6783.2017000600012 Disponível em: <http://periodicos.ufc.br/rene/article/view/31092>. Acesso em: 23 jan. 2022.

DEFRONZO, R. A. *et al.* Type 2 diabetes mellitus. **Nature reviews Disease primers**, Texas, v. 1, n. 1, p. 1-22, jul. 2015. DOI 10.1038/nrdp.2015.19. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189025/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

DE MARCO BARASUOL, R. K.; PESCADOR, M. V. B. Incidência de neuropatia diabética em pacientes com diabetes mellitus tipo 2 atendidos no consórcio intermunicipal de saúde do oeste do Paraná (CISOP). **Revista Thêma et Scientia**, [Paraná], v. 7, n. 1, p. 200-213, jan./jun. 2017. Disponível em: <http://www.themaetscientia.fag.edu.br/index.php/RTES/article/view/506>. Acesso em: 23 jan. 2022.

FLOR, L. S.; CAMPOS, M. R. Prevalência de diabetes mellitus e fatores associados na população adulta brasileira: evidências de um inquérito de base populacional. **Ver. Bras. Epidemiol.**, Rio de Janeiro, v. 20, p. 16-29, jan./mar. 2017. DOI 10.1590/1980-5497201700010002. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbepid/a/sHGvt9sy9YdGcGNWXYyh8GL/?lang=pt>. Acesso em: 23 jan. 2022.

FORBES, J. M.; COOPER, M. E. Mechanisms of diabetic complications. **Physiological reviews**, Austrália, v. 93, n. 1, p. 137-188, jan. 2013. DOI 10.1152/physrev.00045.2011. Disponível em: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physrev.00045.2011>. Acesso em: 23 jan. 2022.

FORBES, S. C. *et al.* 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. **International journal of sport nutrition and exercise metabolism**, [S.l.], v. 27, n. 3, p. 285-292, jun. 2017. DOI 10.1123/ijsnem.2016-0129. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768397/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

FREIRE, T. O. *et al.* Efeitos da suplementação de creatina na captação de glicose em ratos submetidos ao exercício físico. **Rev Bras Med Esporte**, Bahia, v. 14, p. 431-435, out. 2008. DOI 10.1590/S1517-86922008000500006. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbme/a/ThYdjXGH9tfD8Bvb887FztD/?lang=pt>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GAGLIARDI, A. R. T. Neuropatia diabética periférica. **Jornal vascular brasileiro**, [S.l.], v. 2, n. 1, p. 67-74, 2003. Disponível em: <https://www.jvascbras.org/article/5e220d1d0e882507026d0102>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GASTALDELI, A. Role of beta-cell dysfunction, ectopic fat accumulation and insulin Resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. **Diabetes Research and clinical practice**, Italy, v. 93 p. s60-s65. 2011. DOI 10.1016/S0168-8227(11)70015-8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21864753/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GUALANO, B. *et al.* Effects of creatine supplementation on glucose tolerance and insulin sensitivity in sedentary healthy males undergoing aerobic training. **Amino acids**, São Paulo, v. 34, n. 2, p. 245-250, feb. 2008. DOI 10.1007/s00726-007-0508-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17396216/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GUALANO, B. *et al.* Creatine supplementation does not impair kidney function in type 2 diabetic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial. **European journal of applied physiology**, São Paulo, v. 111, n. 5, p. 749-756, oct. 2011a. DOI 10.1007/s00421-010-1676-3. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20976468/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

GUALANO, B. *et al.* Creatine in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Med Sci Sports Exerc**, São Paulo, v. 43, n. 5, p. 770-8, Sep. 2011b. DOI 10.1249/MSS.0b013e3181fcee7d. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20881878/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

HULTMAN, E. *et al.* Muscle creatine loading in men. **Journal of applied physiology**, v. 81, n. 1, p. 232-237, jul. [S.l.], 1996. DOI: 10.1152/jappl.1996.81.1.232. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/14376042_Muscle_creatine_loading_men. Acesso em: 23 jan. 2022.

International Diabetes Federation (IDF). IDF Atlas. 8. ed. Bruxelas: International Diabetes Federation; 2017.

International Diabetes Federation (IDF). Diabetes and cardiovascular disease. Brussels: International Diabetes Federation; 2016.

KNAPP, M.; TU, X.; WU, R. Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. **Acta Pharmacologica Sinica**, Chicago, v. 40, n. 1, p. 1-8, june. 2019. DOI 10.1038/s41401-018-0042-6. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6318313/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KAVIANI, M.; SHAW, K.; CHILIBECK, P. D. Benefits of creatine supplementation for vegetarians compared to omnivorous athletes: a systematic review. **International journal of environmental research and public health**, Canadá, v. 17, n. 9, p. 3041, Apr. 2020. DOI 10.3390/ijerph17093041. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32349356/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KAZAK, L.; COHEN, P. Creatine metabolism: energy homeostasis, immunity and cancer biology. **Nature Reviews Endocrinology**, Canadá, v. 16, n. 8, p. 421-436, june. 2020. DOI 10.1038/s41574-020-0365-5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32493980/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KWON, H.; PESSIN, J. E. Adipokines mediate inflammation and insulin Resistance. **Frontiers in endocrinology**, New York, v. 4, n.71. p. 1-13, june. 2013. DOI 10.3389/fendo.2013.00071. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2013.00071/full>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KOLB, H. MARTIN, S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. **BMC Medicine**, Duesseldorf, v. 15 n. 131, july. 2017. DOI 10.1186/s12916-017-0901-x. Disponível em: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12916-017-0901-x.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KREIDER, R. B.; STOUT, J. R. Creatine in health and disease. **Nutrients**, Basel, v. 13, n. 2, p. 447, jan.2021. DOI 10.3390/nu13020447. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33572884/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KREIDER, R. B. *et al.* International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. **Journal of the International Society of Sports Nutrition**, USA, v. 14, n. 1, p. 1-18, june. 2017. DOI 10.1186/s12970-017-0173-z. Disponível em: <https://jissn.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12970-017-0173-z.pdf>. Acesso em: 23 jan. 2022.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; ASTER, J. **Robins e Cotran Patologia – Bases patológicas das doenças – Tradução da 9ª ed.** Rio de Janeiro. Elsevier. 2016.

MACIEL, R. O., *et al.* Nefropatia diabética–incidência e fatores de risco associados. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 2, n. 4, p. 3808-3823, jul./aug. 2019. DOI 10.34119/bjhrv2n4-142. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/2807>. Acesso em: 23 jan. 2022.

MALPAGA, R. S. D., *et al.* A influência da alimentação no desenvolvimento e prognóstico da nefropatia diabética. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 4, n. 5, p. 19411-19418, sep./oct. 2021. DOI 10.34119/bjhrv4n5-074. Disponível em: <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/35886>. Acesso em: 23 jan. 2022.

MENEGUETTI, B. B.; NUNES, C. P. Os Novos Tratamentos da Nefropatia Diabética: Uma revisão bibliográfica. **Revista de Medicina de Família e Saúde Mental**, [S.l.], v. 1, n. 2, 2019. Disponível em: <https://www.unifeso.edu.br/revista/index.php/medicinafamiliasaudemental/article/view/1592/629>. Acesso em: 23 jan. 2022.

NASCIMENTO, O. J. M.; PUPE, C. C. B.; CAVALCANTI, E. B. U. Neuropatia diabética. **Revista Dor**, São Paulo, v. 17, p. S46-51, 2016. Supl. 1. DOI 10.5935/1806-0013.20160047. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/dfMvHLrCg5zrC5J5FjWdKwF/?lang=pt>. Acesso em: 23 jan. 2022.

NICASTRO, H. *et al.* Effects of creatine supplementation on muscle wasting and glucose homeostasis in rats treated with dexamethasone. **Amino Acids**, São Paulo, v. 42, n. 5, p. 1695-1701, may. 2012. DOI 10.1007/s00726-011-0871-9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21373767/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

OH, S. KALYANI, R. R. DOBS, A. Manejo Nutricional do diabetes melito. In: ROSS, et al. **Nutrição Moderna de Shills: na saúde e na doença – Tradução da 11° ed.** Barueri. Manole, 2016.

OLIVEIRA, C. L. P. *et al.* 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**, Goiania, v. 38, p. 94-98, aug. 2020. DOI 10.1016/j.clnesp.2020.05.024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32690185/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

OLIVEIRA, L. M.; AZEVEDO, M. O.; CARDOSO, C. K. S. Efeitos da suplementação de creatina sobre a composição corporal de praticantes de exercícios físicos: uma revisão de literatura. **Revista Brasileira de Nutrição Esportiva**, São Paulo, v. 11, n. 61, p. 10-15, jan./fev. 2017. Disponível em: <http://www.rbne.com.br/index.php/rbne/article/view/618/600>. Acesso em: 23 jan. 2022.

PANDEY, A.; CHAWLA, S.; CUCHHAIT, P. Type-2 Diabetes: Current Understanding and future perspectives. **International Union of biochemistry and molecular biology**, Índia, v. 67, n. 7, p. 506-513, july. 2015. DOI 10.1002/iub.1396. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177573/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

Pereira, J. A. *et al.* Atualizações sobre retinopatia diabética: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, [S.l.], n. 49, p. e3428, 4 jun. 2020. DOI 10.25248/reas.e3428.2020. Disponível em: <https://acervomais.com.br/index.php/saude/article/view/3428>. Acesso em: 23 jan. 2022.

PETERSEN, M.; SHULMAN, G. Mechanisms of insulin action and insulin Resistance. **Physiological reviews**, Connecticut, v. 98, n. 4, p.2133-2223, aug. 2018. DOI 10.1152/physrev.00063.2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30067154/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

PINTO, W. J. A função endócrina do tecido adiposo. **Rev. Fac. Ciênc. Méd. Sorocaba**, Sorocaba, v. 16. n. 3. p.111-120. 2014. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/14868/pdf>. Acesso em: 23 jan. 2022.

PINTO, C. L. *et al.* Creatine supplementation and glycemic control: a systematic review. **Amino acids**, Goiania, v. 48, n. 9, p. 2103-2129, june. 2016. DOI 10.1007/s00726-016-2277-1. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27306768/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

ROMANCIUC, M. **Diabetes Mellitus tipo 2 como doença inflamatória: anatomia, fisiologia e terapêutica**. Tese (Mestre em ciências farmacêuticas) – Faculdade de ciências e tecnologia, Universidade do Algarve. p. 63, 2017.

SILVA JUNIOR, A. Adipocinas: A relação endócrina entre obesidade e diabetes tipo II. **Revista brasileira de obesidade, nutrição e emagrecimento**, São Paulo, v. 11, n. 63, p. 135-144, maio./jun. 2017. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/504/425>. Acesso em: 23 jan. 2022.

SILVA, N.; COSTA, C. A hiperglicemia e os mecanismos envolvidos nas disfunções vasculares do Diabetes Mellitus. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v. 12, n. 3, p. 265-270, set./dez. 2008. Disponível em: <https://revistas.unipar.br/index.php/saude/article/view/2544>. Acesso em: 23 jan. 2022.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. Clannad, 2019. 419p.

Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de diabetes: 2020-2021. Versão preliminar, 2021. DOI 10.29327/540652.1-1. Disponível em: <https://diretriz.diabetes.org.br/classificacao-do-diabetes/> Acesso em: 16 de out. 2021.

SOLIS, M. Y.; ARTIOLI, G. G.; GUALANO, B. Potential of Creatine in Glucose Management and Diabetes. **Nutrients**, São Paulo, v. 13, n. 2, p. 570, feb. 2021. DOI 10.3390/nu13020570. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7915263/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

THOMAS, P. K. Classification, differential diagnosis, and staging of diabetic peripheral neuropathy. **Diabetes**, London, v. 46, n. Suppl. 2, p. S54-S57, 1997. DOI 10.2337/diab.46.2.s54. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9285500/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

VAISY, M. et al. Exercise-induced, but not creatine-induced, decrease in intramyocellular lipid content improves insulin sensitivity in rats. **The Journal of nutritional biochemistry**, Belgium, v. 22, n. 12, p. 1178-1185, dec. 2011. DOI 10.1016/j.jnutbio.2010.10.004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21333514/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

VIGGIANO, C. E. Diabete Melito. In: CUPARI, L. **Nutrição nas doenças crônicas não-transmissíveis**. Barueri. Manole, 2009.

XU, W.; LIN, D.; HUANG, C. NMR-based metabolomic analysis for the effects of creatine supplementation on mouse myoblast cell line C2C12. **Acta biochimica et biophysica Sinica**, China, v. 49, n. 7, p. 617-627, July. 2017. DOI 10.1093/abbs/gmx043. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28475656/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

ZHENG, Y. LEY, S. H. HU, F. B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. **Nature reviews | Endocrinology**. v. 14, n. 2, p. 88-98, feb.2018. DOI 10.1038/nrendo.2017.151. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219149/>. Acesso em: 23 jan. 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profiles**. Geneva: WHO, 2018.