

A study of some biological effects of a locally produced creatine-containing sports food supplement

Dr. Zeinab Sarem*
Dr. Alaa Tawel**
Merna Waheba***

(Received 23 / 5 / 2023. Accepted 18 / 7 / 2023)

□ ABSTRACT □

This research aims to study a locally produced food supplement containing creatine monohydrate, in terms of the effect of taking it for 8 weeks on muscular parameters and clinical, hematological and urinary biochemical parameters of athletes. High-performance liquid chromatography and UV-VIS detection were used to determine the amount of creatine in the studied samples, and the results were in accordance with the requirements of the US Pharmacopoeia. The clinical study included 10 outwardly healthy athletes, who did not smoke, did not suffer from any chronic diseases, and did not take any medications or nutritional supplements during the short period of time (two months) preceding the study. The study sample was divided into two groups, the creatine intake group, which included 5 athletes. And the group of non-creatine-consuming controls, who also numbered 5 athletes of similar age, gender, weight, and height. Participants in this study were subjected to a special diet and exercise regimen. Circumferences of a number of body parts were measured, and blood and urine samples were analyzed to assess metabolic, hepatic and renal functions. No statistically significant differences were found in all studied biochemical parameters of blood and urine for both groups ($P>0.05$), while there were statistical differences in measuring the circumference of the forearm muscle and the two values of HDL cholesterol and blood triglycerides in the control group, and measuring the circumference of each of the groups. Forearm, ulna and shoulder muscles and the level of Aspartate aminotransferase (AST) in the creatine group ($P<0.05$).

Keywords: Dietary supplement, creatine monohydrate, high-performance liquid chromatography, muscular parameters.

Copyright



:Tishreen University journal-Syria, The authors retain the copyright under a CC BY-NC-SA 04

* Assistant Professor, Faculty of pharmacy, Tishreen University, Syria.

** Professor, Faculty of nursing, Tishreen University, Syria.

*** Postgraduate Student, Faculty of Pharmacy, Tishreen University, Syria.

دراسة بعض التأثيرات الحيوية لأحد المتممات الغذائية الرياضية الحاوية على الكرياتين المنتجة محلياً

د. زينب صارم*

د. علاء طويل**

ميرنا وهيبة***

(تاريخ الإيداع 23 / 5 / 2023. قبل للنشر في 18 / 7 / 2023)

□ ملخص □

يهدف هذا البحث إلى دراسة أحد المتممات الغذائية المنتجة محلياً والحاوية على الكرياتين أحادي الهيدرات، وذلك من حيث تأثير تناوله لمدة 8 أسابيع على المقاييس العضلية والمعاليم الكيميائية الحيوية السريرية الدموية والبولية لدى الرياضيين. تم اتباع طريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء والكشف بمقياس UV_VIS من أجل تحديد كمية الكرياتين في العينات المدروسة، وكانت النتائج مطابقة لما يتطلبه دستور الأدوية الأمريكي. شملت الدراسة السريرية 10 رياضيين أصحاء ظاهرياً، غير مدخنين، ولا يعانون من أية أمراض مزمنة، وغير متناولين لأية أدوية أو متممات غذائية خلال الفترة الزمنية القصيرة (شهرين) التي سبقت الدراسة، تم تقسيم عينة الدراسة إلى مجموعتين، مجموعة المتناولين للكرياتين التي ضمت 5 رياضيين، ومجموعة الشواهد غير المتناولين للكرياتين وعددهم أيضاً 5 رياضيين مماثلين بالعمر والجنس والوزن والطول. تم إخضاع المشاركين في هذه الدراسة لنظام غذائي وتدريب رياضي خاصين. تم قياس محيط عدد من من أجزاء الجسم، وتحليل عينات الدم والبول لتقييم الوظائف الاستقلابية والكبدية والكولية. لم يتم العثور على فروق ذات دلالة إحصائية في جميع معالم الدم والبول الكيميائية الحيوية المدروسة لكلا المجموعتين ($P>0.05$)، في حين لوحظ وجود فروق إحصائية في قياس محيط عضلة الساعد وقيمتي كوليسترول الـ HDL والشحوم الثلاثية الدموية لدى مجموعة الشواهد، وقياس محيط كل من عضلة الساعد والزند والكتف ومستويات أنزيم Aspartate aminotransferase (AST) لدى المجموعة المتناولة للكرياتين ($P<0.05$).

الكلمات المفتاحية: المتممات الغذائية، الكرياتين أحادي الهيدرات، الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء، المقاييس العضلية.

حقوق النشر : مجلة جامعة تشرين- سورية، يحتفظ المؤلفون بحقوق النشر بموجب الترخيص



CC BY-NC-SA 04

* مدرس ، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

** أستاذ ، كلية التمريض، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية.

*** طالبة ماجستير، كلية الصيدلة، جامعة تشرين، اللاذقية، سورية. merna.waheba@tishreen.edu.sy

مقدمة:

يلعب النظام الغذائي المتوازن الذي يوفر العناصر الغذائية الأساسية دوراً أساسياً في الحفاظ على الصحة الجيدة والوقاية من الأمراض [1].

حدد قانون المتممات الغذائية والتنقيف الصحي Dietary Supplements and Health Education Act (DSHEA) لعام 1994 في أمريكا مفهوم المتمم الغذائي على أنه أي منتج (باستثناء التبغ) يهدف إلى تكملة النظام الغذائي، ويحتوي على واحد أو أكثر من المكونات الغذائية التي تشمل الفيتامينات والمعادن والأعشاب والأحماض الأمينية ومتممات الوجبات ومنتجات التغذية الرياضية والمتممات الغذائية الطبيعية وغيرها من المنتجات التي تُستخدم لتعزيز المحتوى الغذائي للنظام الغذائي [2]. أصبح استخدام المتممات الغذائية منتشراً بشكل كبير وعلى نطاق واسع في جميع أنحاء العالم مع تزايد الوعي بين الناس حول أهميتها في الوقاية أو علاج العديد من الأمراض كأمراض القلب والسرطانات والأمراض العصبية وغيرها [3].

يستهلك الرياضيون المتممات الغذائية بشكل كبير، بهدف توفير الاحتياجات الطاقية الإضافية، وتحسين الأداء والانتعاش من التمارين، والوقاية من التعب، والتعويض عن عدم كفاية النظام الغذائي [4]. يتراوح معدل انتشار استخدامها بين الرياضيين عادةً من 40 إلى 70% وذلك اعتماداً على نوع الرياضة وحمل التدريب ومستوى المنافسة [5]، ويعد الكرياتين من المتممات الغذائية المستخدمة بكثرة من قبل الرياضيين.

يعتبر الكرياتين (ميتيل غوانيديين حمض الخل) بروتين خازن للطاقة، يتواجد بشكل أساسي في أنسجة العضلات والهيكل العظمي (حوالي 95% من إجمالي المخازن) على شكل فوسفوكرياتين والذي يعمل كمصدر للطاقة، في حين أن النسبة المتبقية تنتزع بين عدة أعضاء كالقلب والكلى والدماغ [6]. قد يتم إنتاج الكرياتين في الجسم في الكلية بدءاً من الأحماض الأمينية (الغليسين، الأرجينين، و الميثيونين)، حيث يتم تحريره في الدم أو تحويله إلى فوسفوكرياتين في الأنسجة العضلية [7]. يُعتبر النظام الغذائي مصدراً آخر له، حيث تعدّ اللحوم الحمراء الخالية من الدهون والعديد من أنواع الأسماك كالسلمون والتونة مصادر أساسية له، وعلى الرغم من أنها تحوي مستويات عالية منه فإنه يجب استهلاكها بكميات كبيرة جداً للحصول على الكميات المطلوبة منه [8]. يتوفر تجارياً كمتعم غذائي بشكل أحادي أو ثنائي الهيدرات، لكن غالباً ما يستخدم بشكل أحادي الهيدرات، حيث يؤخذ فموياً بشكل محلول أو معلق كما تتم صياغته بشكل كبسولات أو مضغوطات [9].

يلعب الكرياتين العديد من الأدوار الحيوية، فحيث يساهم الكرياتين المُخزن في العضلات الهيكلية في نمو وتضخم هذه العضلات عبر التأثير التناضحي والذي يعمل كمحفزٍ ابتنائيٍ لمسارات إشارات تصنيع البروتين، كما يؤثر بشكل مباشر على تكوين الأنسجة العضلية عن طريق تغيير إفراز الميوكينات مثل الميوستاتين وعامل النمو الشبيه بالأنسولين وكذلك التدخل بالتعبير عن بعض العوامل التنظيمية العضلية مما يعزز من الأنشطة الانقسامية وتمايز الخلايا [10]. يوفر الكرياتين أيضاً تأثيراً وقائياً من علامات الإجهاد أو النشاط الناجم عن تلف عضلات الهيكل العظمي ويعزز وظيفة العضلات [11]، كما يقلل من تلف العضلات ويحافظ على أداء العضلات الحركية، مما يساعد على تحمل فترات التدريب المكثفة [12]. يُعزّز الكرياتين من تخزين الغليكوجين في العضلات بشكل أكبر من مكملات الكربوهيدرات لوحدها، وهذا ما يساعد الرياضيين أثناء التدريب المكثف [13]، كما يُساعدهم أيضاً على زيادة الإلمام في الجسم مما يُقلل من خطر الإصابة بالأمراض المرتبطة بالحرارة أثناء التدريب في البيئات الحارة والرطوبة [14]. أما

على مستوى الأعضاء الأخرى، فهو يُحسن الوظائف الدماغية بشكل عام ويُؤثر على التحكم الحركي والتوازن [15]، ويُفيد في علاج نقص التروية القلبية وتحسين وظائف القلب [16]، كما يحافظ على معدلات طبيعية لانقسام الخلايا في الأمعاء [17]، إضافةً إلى ما سبق يمارس الكرياتين دوراً مضاداً للأكسدة من خلال التفاعل المباشر مع العمليات الاستقلابية التي تمنح الحماية المضادة للأكسدة [18]. وأخيراً يُوصى الرياضيون المشاركون في الألعاب الرياضية التي يُحتمل أن تترافق بحدوث الارتجاجات الدماغية أو إصابات في الحبل الشوكي بتناول الكرياتين لقدرته على حماية الأعصاب وتقليل شدة إصابات الحبل الشوكي ونقص التروية الدماغية والارتجاج وإصابات الدماغ [19]. على الرغم من أن الجمعية الدولية للتغذية الرياضية (International Society Of Sports Nutrition (ISSN) قد وضّحت أنه لا يوجد دليل علمي على ظهور آثار جانبية عند استخدام الكرياتين بشكل مناسب، فقد تم الإبلاغ عن أن الكرياتين قد يؤدي إلى زيادة الوزن واحتباس الماء أثناء الاستخدام قصير الأمد [20]. كما أظهرت بعض الدراسات أيضاً زيادة كبيرة في كل من الميثيل أمين والفورم ألدهيد بعد تناول متمات الكرياتين لفترات قصيرة أثناء جرعة التحميل [21]. بالنظر إلى المراجعات السابقة، كان هناك أيضاً تقارير حالة لأفراد شباب أصيبوا بالتهاب الكلية الخلالي أو بفشل كبدي حاد عند تناول بعض المتمات الغذائية والتي كان من بينها الكرياتين، إلا أن دوره المباشر في الأمراض السابقة لم يثبت بعد [22، 23].

يهدف هذا البحث إلى التحقق من مدى مطابقة المتم الغذائي المدروس المصنّع محلياً للمواصفات الدستورية كماً وللمعلومات الموجودة على العبوة، إضافةً إلى دراسة التأثيرات قصيرة الأمد لهذا المتم على المقاييس العضلية وقيم بعض المعاملات الحيوية في الدم والبول.

طرائق البحث ومواده:

❖ المواد والتجهيزات المستخدمة:

استخدمت في الدراسة التحليلية مجموعة من المواد المخبرية والمحلات التي تم توصيفها في الجدول (1)، كما استخدمت مجموعة من التجهيزات المتوفرة في مخابر كلية الصيدلة في جامعة تشرين فيما يخص الدراسة التحليلية ومجموعة من الأجهزة المتوفرة في أحد المخابر الخاصة للتحاليل الطبية فيما يخص الدراسة السريرية كما هو موضح في الجدول (2).

الجدول (1) يبين المواد المستخدمة في الدراسة

المادة	الشركة
الكرياتين أحادي الهيدرات العياري	TMMEDIA, India
فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين KH ₂ PO ₄	POCH SA, Poland
أورتو_حمض الفوسفور	Merck, Germany
محلول كلور الصوديوم 0.9%	
ماء مقطر حديثاً	

الجدول (2) يبين التجهيزات المستخدمة في الدراسة

الطرز	الجهاز
Precisa XB 220 A	ميزان حساس ذو حساسية 0.0001 غ
الحاقن طراز Ryodine حجمه 20 ميكروليتر	HPLC
المضخة نوع Jasco_PU_980 رباعية الأقطار	
العمود نوع RP 18_endc، 12.5*0.5 mm	
التدفق ml/min	
نظام التحليل Isocratic	
الكاشف Jasco_970 intrlligeut نوع UV_Vis	
نظام معالجة المعلومات Borwin chromatography software	
اللمبة D2	
HANNA Instruments, Italy	مقياس pH
Mindray Medical, China	جهاز Mindray

❖ المحاليل المستخدمة في الدراسة التحليلية:

▪ وقاء فوسفات البوتاسيوم 50 ميلي مول pH=4:

تم أخذ 3.375 غ من فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين KH₂PO₄ ذات الوزن الجزيئي 135 غ/مول، وحُلت في كمية محددة من الماء المقطر، ثم تم ضبط درجة pH المحلول باستخدام حمض الفوسفور للوصول إلى درجة pH مساوية 4، ثم إكمال الحجم إلى 500 مل من الماء المقطر.

▪ سلسلة الكرياتين أحادي الهيدرات العيارية:

تم تحضير سلسلة عيارية من الكرياتين أحادي الهيدرات بتركيز (0.5، 1، 1.5، 2) ملغ/مل بدءاً من المحلول الأم ذي التركيز 2 ملغ/مل الذي حُضر بوزن 1 غ من مسحوق المادة العياري وحلها في كمية محددة من محلول كلور الصوديوم 0.9% ثم إكمال الحجم إلى 500 مل.

❖ طريقة العمل المخبرية:

(1) جمع العينات:

تم الحصول على المتمم الغذائي الحاوي على الكرياتين أحادي الهيدرات من أحد النوادي الرياضية، حيث تم اعتيان عشر كبسولات من عشر عبوات مختلفة لمستحضر تجاري واحد مصنع من قبل إحدى الشركات المحلية بتاريخ إنتاج 2022 وتاريخ انتهاء صلاحية 2025، حيث تم تطبيق اختبار التحديد الكيفي والكمي لمحتواها من الكرياتين بطريقة الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء High performance liquid chromatography (HPLC).

(2) التحديد الكمي والكيفي للكرياتين بطريقة HPLC:

تم تفريغ محتوى كل كبسولة مدروسة، ثم وزنه وحله في كمية محددة من محلول كلور الصوديوم 0.9% وبعدها تم إكمال الحجم إلى 1000 مل.

تم حقن 20 ميكروليتر من محاليل السلسلة العيارية المحضرة من الكرياتين بتركيز بين (0.5_2) ملغ/مل

في عمود الكروماتوغرافيا من نوع Rb 18_endc ذي الأبعاد 12.5*0.5 mm، واستخدم طور متحرك من وقاء فوسفات البوتاسيوم ثنائية الهيدروجين بدرجة pH=4، وتم الكشف بمقياس UV_VIS عن نواتج شطف العمود عند طول موجة 210 نانومتر، قيست مساحات سطوح القمم الناتجة عن المحاليل، ثم مثلت العلاقة بين المساحات والتراكيز المستخدمة الموافقة بيانياً. كُزرت التجربة على محاليل الكبسولات المدروسة وعوّضت مساحات سطوح القمم الناتجة عنها في معادلة السلسلة العيارية للكرياتين، من أجل حساب النسبة المئوية لمحتوى هذه الكبسولات.

❖ طريقة العمل السريرية:

شملت الدراسة السريرية 10 رياضيين أصحاء ظاهرياً، غير مدخنين، لا يعانون من أية أمراض مزمنة، وغير متاولين لأية أدوية أو متمات غذائية خلال الفترة الزمنية القصيرة (شهرين) التي سبقت الدراسة. توزعت عينة الدراسة إلى مجموعة الكرياتين (المجموعة التجريبية) التي ضمت 5 رياضيين ذكور تراوحت أعمارهم بين (18_43)، وأطولهم بين (168_183)، ومجموعة الشواه (المجموعة الضابطة) التي تراوحت أعمارهم وأطولهم بين (24_38) و(169_182) على الترتيب. خضع الرياضيون لعدد من الجلسات التدريبية الصباحية بمعدل 5 أيام في الأسبوع الواحد لمدة ثمانية أسابيع وفق البرنامج الموضح في الجدول (3)، وكانت مدة الجلسة التدريبية الواحدة (60_75) دقيقة، كما اتبع الرياضيون نظاماً غذائياً موحداً خلال فترة الدراسة كما هو موضح في الجدول (4).

الجدول (3): نظام اللعب للرياضيين

نوع العضلة	عدد التمارين	عدد المجموعات للتمرين الواحد	عدد التكرارات للمجموعات على التوالي
العضلات الصغيرة (العضلتان الرئيسيتان للذراع والكتف)	4	4	(10_8_8_6) مرة
العضلات الكبيرة (الصدر والإبط والأرجل)	5	4	(12_10_8_6) مرة

الجدول (4): نظام الرياضيين الغذائي خلال فترة الدراسة

التوقيت	الوجبة
الفطور	4 بيضات مسلوقة + كوب حليب
وجبة بين الفطور والغداء	معكرونة + قطعة فواكه
قبل التمرين بـ 1/2 ساعة	بطاطا مسلوقة
بعد التمرين مباشرة	رز مسلوقة (صحن صغير)
بعد التمرين بـ 1/2 ساعة	مصدر بروتيني حيواني أو نباتي + سلطة

- تناول خمسة من اللاعبين المشاركين في الدراسة المتمم الغذائي المدروس وهو الكرياتين أحادي الهيدرات المسوق تجارياً على شكل كبسولات 0.625 غ من مسحوق الكرياتين أحادي الهيدرات خلال فترة الدراسة التي استمرت شهرين. تناول كل لاعب جرعة بدئية مقدارها 20 غ/اليوم أي 32 كبسولة موزعة على أربع جرعات خلال اليوم الواحد

(صباحاً قبل التمرين بنصف ساعة بعد التمرين مباشرة_ مساءً قبل النوم) وذلك لمدة 5 أيام، تبعها استهلاك 5 غ/اليوم أي بمعدل 8 كبسولات يومياً قبل التمرين بـ (1/2_3/4) الساعة لباقي فترة الدراسة.

• خضع الرياضيون الخمسة الآخرون لنفس معايير الاستبعاد سابقة الذكر، كما أنهم خضعوا لذات الأنظمة التدريبية والغذائية التي اتبعتها المجموعة السابقة دون تناول الكرياتين واعتُبروا كمجموعة شاهد لمقارنة التأثيرات الحيوية الناتجة عن العمل العضلي المترافق بتناول الكرياتين بالتأثيرات الحيوية الناتجة عن العمل العضلي نفسه ولكن دون تناول الكرياتين.

• تم تصميم استمارة استبيان خاصة بكل رياضي لتسجيل المعلومات الشخصية (كالعمر والطول والوزن ومؤشر كتلة الجسم BMI)، بالإضافة إلى عدد من المقاييس العضلية مثل محيط الخصر والرقبة وغيرها في الفترة ما قبل تناول المتمم الغذائي وبعد الانتهاء من الدراسة، وقد تم الحصول على الموافقة الشفهية من قبل الأفراد المشمولين في الدراسة وتعبئة الاستبيان من قبلهم، كما جُمعت أيضاً من المشاركين في الدراسة عينات دموية (بلازما) وبولية صباحاً وذلك بعد صيام ليلة كاملة (على الريق)، بهدف إجراء التحاليل الطبية اللازمة.

❖ التحليل الإحصائي:

تم استخدام البرنامج الإحصائي R لمعالجة نتائج الدراسة، وأُعيد اختبار ستودنت T_student لدراسة الفروق بين متوسطي مجموعتين من البيانات للمعالم المدروسة، أُعتبرت الفروق ذات دلالة إحصائية عند قيمة P_value أصغر من 0.05 (P<0.05).

النتائج والمناقشة:

• نتائج الدراسة التحليلية:

لإجراء التحديد الكيفي للكرياتين الموجود في المتمم المدروس، تم في البداية حقن محلول عياري من الكرياتين في جهاز HPLC وتم الحصول على الكروماتوغرام الموضح في الشكل (1).



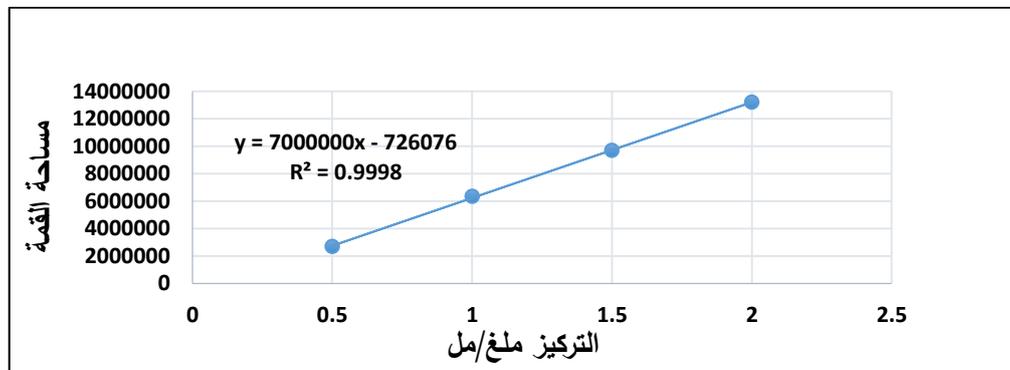
الشكل (1) يوضح كروماتوغرام الكرياتين العياري بعد حقنه في جهاز HPLC

تم حقن محاليل الكبسولات التجارية المدروسة بعد تحضيرها في عمود HPLC فكانت النتيجة وجود مطابقة كروماتوغرامات المستحضرات التجارية مع كروماتوغرام العياري الموضح في الشكل (1) مما يدل على وجود الكرياتين في العينات المدروسة، والشكل (2) يوضح كروماتوغرام أحد العينات المدروسة. جرى حساب محتوى هذه الكبسولات

من الكرياتين استناداً إلى المعادلة الخطية للسلسلة العيارية للكرياتين ($y=7000000x-726076$) والتي بلغت قيمة معامل التحديد لها R^2 (0.9998) مما يدل على خطيتها في المجال المدروس كما في الشكل (3)، وفُورنت النتيجة التي تم الحصول عليها مع ما هو مصرح على العبوة (كل كبسولتين تحوي 1.25 غ من الكرياتين أحادي الهيدرات)، فكانت النسبة المئوية للمحتوى في الكبسولات العشر تتراوح بين (97.08_100.6) %، وهذا ما يتطابق مع متطلبات دستور الأدوية الأمريكي بالنسبة للمحتوى من الكرياتين في الكبسولات والذي يتراوح بين (90_110) % (USP, 2007)، وهذا يتوافق مع النتيجة التي حصلت عليها الباحثة منوّج وزملائها عند قيامها بالتحديد الكمي للكرياتين في الأشكال الصيدلانية المسوقة في السوق المحلية السورية (مساحيق)، حيث وجدت أن النسبة المئوية للمحتوى تتراوح بين (85_115) % من الكمية المصرح عنها، وتتوافق مع متطلبات دستور الأدوية الأوروبي [24].



الشكل (2) يوضح كروماتوغرام محلول أحد العينات المدروسة بعد حقنه في جهاز HPLC



الشكل (3) يوضح السلسلة العيارية للكرياتين بعد استخدام تقنية HPLC

• نتائج الدراسة الحيوية السريرية:

1. تجانس عينة الدراسة:

تم دراسة الأهمية الإحصائية للفروقات بين مجموعة الرياضيين المتناولين للمتمم الغذائي (العينة التجريبية) ومجموعة الشواهد (العينة الضابطة) في بعض المتغيرات الأنتروبومترية، وذلك بهدف دراسة إمكانية تأثيرها على المعالم الحيوية والسريرية المدروسة لدى مجموعتي الدراسة.

الجدول (5): يوضح مدى تجانس العينة الضابطة والعينة التجريبية عند مستوى دلالة 0.05

المتغيرات	المجموعة التجريبية	المجموعة الضابطة	قيمة T	قيمة T	الدلالة الإحصائية
			المحسوبة	الجدولية	
العمر	27.8±9.67	29.2±6.76	50.26	2.44	0.789 غير دال
الوزن (kg)	72.2±10.20	74.2±5.11	0.392	2.44	0.708 غير دال
الطول (cm)	172±6.28	175±5.04	0.832	2.44	0.429 غير دال

ينضح من الجدول السابق أن قيمة T المحسوبة للمتغيرات الأنتروبومترية أقل من قيمة T الجدولية المقدره عند مستوى الدلالة 0.05، مما يؤكد عدم وجود فروق معنوية بين هذه المتوسطات، أي أن الفروق الحاصلة ليس لها دلالة إحصائية ($P_Value > 0.05$). يؤكد هذا التحليل الإحصائي على مدى التجانس القائم بين عيني الدراسة، ويلغي تأثير المتغيرات الأنتروبومترية على نتائج البحث، مما يسمح بتقييم تأثير تناول الكرياتين أحادي الهيدرات بشكل مستقل وفعلي على أفراد مجموعة الدراسة.

2. عرض وتحليل نتائج القياسات القبلية والبعدي لكل من العينتين الضابطة والتجريبية:
 1.2 عرض وتحليل نتائج مؤشر كتلة الجسم والمقاييس العضلية:

الجدول (6): يوضح مقارنة القياس القبلي والبعدي لمؤشر كتلة الجسم ومختلف المقاييس العضلية للمجموعة الضابطة عند مستوى دلالة 0.05

الدلالة الإحصائية	P_Value	المجموعة الضابطة		مؤشر كتلة الجسم والمقاييس العضلية
		بعد	قبل	
		الانحراف المعياري المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري المتوسط الحسابي	
غير دال	0.621	24.39±1.49	24.27±1.74	مؤشر الكتلة الجسدية (kg/m ²)
غير دال	0.521	39±1.27	38.6±1.14	الرقبة (cm)
غير دال	0.621	52.2±1.64	52±1.87	الكتف (cm)
غير دال	0.129	106.6±2.50	104.6±4.50	الصدر (cm)
غير دال	0.889	35.8±1.03	35.7±2.36	الزبد (cm)
دال	0.021	29.6±1.47	28.6±1.56	الساعد (cm)
غير دال	0.476	85.9±5.49	85.4±5.18	الخصر (cm)
غير دال	0.798	54.6±1.91	54.5±1.87	الفخذ (cm)
غير دال	0.225	35.9±0.74	35±1.73	البطة (cm)

الجدول (7): يوضح مقارنة القياس القبلي والبعدي لمؤشر كتلة الجسم ومختلف المقاييس العضلية للمجموعة التجريبية عند مستوى دلالة 0.05

الدلالة الإحصائية	P_Value	المجموعة التجريبية				مؤشر كتلة الجسم والمقاييس العضلية
		بعد		قبل		
		الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
غير دال	0.580	2.58	24.69	3.06	24.56	مؤشر الكتلة الجسدية (kg/m ²)
غير دال	0.230	1.55	37.6	1.43	37.1	الرقبة (cm)
دال	0.016	3.27	53.2	4.08	50.8	الكتف (cm)
غير دال	0.830	5.74	104.6	4.72	104.4	الصدر (cm)
دال	0.009	1.93	35.5	1.48	34.3	الزند (cm)
دال	0.032	1.75	29.8	1.44	29.2	الساعد (cm)
غير دال	0.688	9.20	83.8	10.4	38.4	الخصر (cm)
غير دال	0.296	3.27	53.3	2.50	52.6	الفخذ (cm)
غير دال	0.160	2.70	35.9	3.11	34.8	البطة (cm)

نلاحظ من الجدول السابق عدم وجود فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين نتائج القياس القبلي والبعدي للعينة الضابطة على مستوى مؤشر كتلة الجسم ($P_Value > 0.05$)، كما أن قيم P_Value بالنسبة للمقاييس العضلية (الرقبة والكتف والصدر والزند والخصر والفخذ والبطة) تراوحت ما بين (0.129_0.889) وبالتالي فإن الفروق بين نتائج القياسات القبلي والبعدي لهذه المقاييس لم يكن لها دلالة إحصائية باستثناء قياس محيط عضلة الساعد الذي كان هناك فرق مهم إحصائياً في قيمته قبل وبعد ممارسة العمل العضلي، وهذا عائد إلى اعتماد الرياضيين في جميع تمارين الجزء العلوي من الجسم على الذراع وحمل الأوزان. أما فيما يتعلق بالمجموعة التجريبية فلم يكن هناك فروق معنوية ذات دلالة إحصائية بين نتائج القياس القبلي والبعدي لهذه العينة على مستوى مؤشر كتلة الجسم ($P_Value > 0.05$)، إذ لم يؤدي تناول الكرياتين لمدة شهرين إلى أي تغيير في مؤشر كتلة الجسم الجدول (7)، وهذا يتعارض مع نتائج عدة دراسات كالدراسة التي أجراها الباحث Carlos وزملائه في الأوروغواي ودراسة الباحثة Sasa وزملائها في كندا، فقد أظهروا زيادة في وزن الجسم عائدة لتناول متمات الكرياتين، والذي عزاه الباحثون إلى دوره في احتباس الماء في العضلات [25، 26].

في حين أن العمل العضلي وحده في المجموعة الضابطة لم يؤدي إلى تغيير مهم إحصائياً إلا على مستوى محيط الساعد، إلا أن تناول الكرياتين بشكل مترافق مع هذا العمل العضلي أدى إلى تغييرات مهمة إحصائياً في قياسات كل من محيط الكتف والزند والساعد ($P_Value < 0.05$)، والذي يمكن تفسيره حسب الدراسات السابقة كدراسة الباحث Burke وزملائه، بأن متمات الكرياتين تساعد على تعزيز نمو العضلات من خلال زيادة تركيز عامل النمو الشبيه بالأنسولين (IGF_1) في العضلات [27]، حيث ترتبط زيادة تركيزه بزيادة نمو العضلات الهيكلية [28].

2.2. عرض وتحليل نتائج التحاليل الكيميائية:

الجدول (8): يوضح مقارنة نتائج التحاليل القلبية والبعدية لمختلف قيم المشعرات الحيوية الكيميائية للمجموعة الضابطة

الدلالة الإحصائية	P_Value	المجموعة الضابطة				نوع التحليل
		بعد		قبل		
		الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
غير دال	0.783	8.45	84.8	8.43	82.4	الغلوكوز (mg/dl)
غير دال	0.999	7.93	27.2	6.34	27.2	البولة الدموية (mg/dl)
غير دال	0.302	0.12	1.004	0.132	1.06	كرياتينين (mg/dl)
غير دال	0.085	14.55	185.2	22.11	154.6	الكوليسترول الكلي (mg/dl)
دال	0.013	7.34	52.36	4.18	40.96	HDL_c
غير دال	0.718	15.53	93	9.55	88.8	LDL_c
دال	0.017	52.63	166.4	34.87	123	الشحوم الثلاثية (mg/dl)
غير دال	0.472	9.04	24.4	3.25	21.2	ALT(SGPT) (IU/L)
غير دال	0.685	8.95	26.4	3.00	24.4	AST(SGOT) (IU/L)
غير دال	0.429	0.44	4.6	0.16	4.8	الألبومين (g/dl)

الجدول (9): يوضح مقارنة نتائج التحاليل القلبية والبعدية لمختلف قيم المشعرات الحيوية الكيميائية للمجموعة التجريبية

الدلالة الإحصائية	P_Value	المجموعة التجريبية				نوع التحليل
		بعد		قبل		
		الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	
غير دال	0.914	8.99	90.4	7.79	89.8	الغلوكوز (mg/dl)
غير دال	0.999	5.17	24.2	2.39	24.2	البولة الدموية (mg/dl)
غير دال	0.151	0.14	1.11	0.079	0.984	كرياتينين (mg/dl)
غير دال	0.172	40.02	173.6	32.99	149.2	الكوليسترول الكلي (mg/dl)

غير دال	0.290	7.7332	51.6	8.14	43.9	(mg/dl) HDL_c
غير دال	0.573	28.29	93.6	33.80	84.6	(mg/dl) LDL_c
غير دال	0.641	78.08	165.2	81.83	150.8	الشحوم الثلاثية (mg/dl)
غير دال	0.439	6.025	21.6	4.77	25.6	(IU/L) ALT(SGPT)
دال	0.032	5.98	28.6	3.85	21.6	AST(SGOT) (IU/L)
غير دال	0.263	0.21	4.64	0.16	4.5	الألبومين(g/dl)

نلاحظ من الجدول (8) أنه من بين جميع المعاملات الحيوية المدروسة كانت الفروق القلبية والبعدية هامة إحصائياً قيم $P_Value < 0.05$ فقط لقيم كوليسترول الـ HDL والشحوم الثلاثية TG، حيث ارتفعت قيم هذين المعاملين عند انتهاء الدراسة عما كانت عليه قبل البدء بالدراسة. أثبتت العديد من الدراسات أن ممارسة الرياضة تعدّ من أفضل طرق التحكم في نسبة الكوليسترول للرياضيين، حيث تساعد على تحسين نسبة كوليسترول الـ HDL [29، 30]، وهذا ما تمت ملاحظته في هذا البحث حيث ارتفعت قيم كوليسترول الـ HDL عند المجموعة الضابطة بعد قيامهم بالتدريب الرياضي. على الرغم من أن معظم الدراسات السابقة تؤكد أن ممارسة تمارين الأنشطة الهوائية تسبب انخفاضاً ملحوظاً في مستويات الشحوم الثلاثية الدموية [31]، إلا أن نتائج الدراسات التي تناولت تأثير ممارسة تمارين المقاومة على شحوم الدم كانت متناقضة [32]، وأظهرت أن تأثير هذه التمارين يتعلق بشدتها وحجمها ومدتها التي تؤثر بدورها على إفراز الكاتيكولامينات ونشاط أنزيم الليبوبروتين ليباز المسؤولة عن تحلل الدهون الثلاثية ودخول الأحماض الدسمة الحرة إلى الخلايا وبالتالي خفض شحوم الدم [33]، وبالفعل فقد أظهرت نتائج هذه الدراسة ارتفاعاً مهماً إحصائياً في قيم شحوم الدم عند المجموعة الضابطة عوضاً عن انخفاضها بعد ممارسة تمارين المقاومة. على الرغم من اتباع المشاركين في الدراسة لنظام غذائي خاص، إلا أنه لم يتم تحليل النظام الغذائي الكامل للأطعمة المستهلكة من قبل المشاركين في هذه الدراسة خلال الأربع وعشرين ساعة يومياً، كما لم يتم تنظيم تناول الكحول من قبلهم، لذلك قد يعود ارتفاع قيم الشحوم الثلاثية عند هذه المجموعة لتناولهم لأغذية مرتفعة المحتوى من الدهون تحوي على الكوليسترول والدهون المشبعة كصغار البيض واللحوم الحمراء وغيرها، أو تناول السكريات بكميات كبيرة، أو حتى استهلاكهم للمشروبات الكحولية [34، 35]. من الجدير بالذكر أن هذا الارتفاع في قيم الشحوم الثلاثية الدموية بعد ممارسة تمارين المقاومة لم يُلاحظ لدى مجموعة الرياضيين المتناولة للكرياتين كما يتضح من الجدول (9)، والذي قد يعود للتأثير الخافض للشحوم لتناول الكرياتين نفسه والذي أكده الباحث Clarke وزملاؤه في دراسته [36].

يظهر الجدول (9) أيضاً أنه لا يوجد فروق مهمة إحصائياً بين نتائج التحاليل القلبية والبعدية بالنسبة لجميع المعاملات الحيوية المذكورة ($P_Value > 0.05$) باستثناء قيم أنزيم (AST)، التي ارتفعت بشكل مهم إحصائياً من 17 إلى 36 وحدة دولية/التر مع بقائها ضمن القيم المرجعية الطبيعية التي تختلف حسب المخبر الطبي الذي أُجري فيه التحليل [37]، والتي بلغت وفق تعليمات العتيدة المستخدمة في المخبر الذي أجرينا فيه التحليل (8_48) وحدة دولية/التر. كانت هذه النتيجة مشابهة لنتائج دراسات عدة كالدراسة التي أجراها الباحث Tristan وزملائه، ودراسة الباحث David وزملائه حول عدم وجود تأثيرات واضحة للاستخدام الحاد لمتنيمات الكرياتين (لمدة 5 أيام) أو المزمّن (لمدة شهرين) على اختبارات وظائف الكبد، فقد تبين لديهم أن جميع مؤشرات وظائف الكبد كانت ضمن الحدود

الطبيعية قبل وبعد تناول متممات الكرياتين [38، 39]. عادةً ما يترافق تناول متممات الكرياتين بارتفاع مستويات الكرياتينين المصلية، وفي دراستنا لم يحدث أية تغييرات مهمة إحصائياً في مستوياته كما يظهر في الجدول (9)، وقد يكون ذلك بسبب عمره النصفى القصير وقياسه في نهاية الدراسة بعد التوقف عن تناول متممات الكرياتين، كما أن المشاركين في الدراسة ليس لديهم أذيات كلوية سابقة وبالتالي هذا يدعم أن متممات الكرياتين لم تسبب أذية كلوية، وهذا ما يتوافق مع نتيجة الباحث Alexandre وزملائه والتي تبين من خلالها أن متممات الكرياتين لا تؤذي الكلية، حيث أنه لم تظهر أية تغييرات في مستويات الكرياتينين في البلازما بعد تناولها [40].

3.2. عرض وتحليل نتائج التحاليل البولوية:

الجدول (10): يوضح نتائج التحاليل البولوية للمجموعة الضابطة

الرياضي التحليل	ح.ا		أ.س		أ.س		ك.ع		ح.ه	
	قبل	بعد								
اللون	أصفر									
المظهر	صافي									
الثقل النوعي	1.020	1.025	1.020	1.023	1.020	1.020	1.025	1.020	1.020	1.020
الحموضة	5	7	5	5	5	5	5	5	5	7
السكر	سلبى									
البروتين	سلبى									
الخصاب	سلبى									
مولد البيلوروبين	طبيعي									
البيلوروبين	سلبى									
النترت	سلبى									
الكيتون	سلبى									
الكريات البيضاء	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	3-2	2-1	2-1	2-1	2-1
الكريات الحمراء	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1
الخلايا الظهارية	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1
الاسطوانات	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
اكسالات الكالسيوم	سلبى									

اليورات	سلبي								
اليوريك اسيد	سلبي								
الفوسفات	سلبي								

الجدول (11): يوضح نتائج التحاليل البولوية للمجموعة التجريبية

التحليل	م.ط		ج.ب		أ.ك		ح.هـ		ح.ح	
	قبل	بعد								
اللون	أصفر									
المظهر	صافي									
الثقل النوعي	1.025	1.020	1.020	1.020	1.025	1.025	1.025	1.020	1.020	1.025
الحموضة	5	5	5	5	5.5	5	5	5	5	5
السكر	سلبي									
البروتين	سلبي									
الخصاب	سلبي									
مولد البيوروبين	طبيعي									
البيوروبين	سلبي									
النتريت	سلبي									
الكيتون	سلبي									
الكريات البيضاء	2-1	4-2	2-1	3-2	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1
الكريات الحمراء	2-1	3-2	2-1	4-3	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1
الخلايا الظهارية	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1	2-1
الاسطوانيات	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
اكسالات الكالسيوم	سلبي									
اليورات	سلبي									
اليوريك اسيد	سلبي									
الفوسفات	سلبي									

يتضح من الجدولين السابقين (10) و(11) عدم وجود اختلافات هامة في نتائج التحاليل القبلية والبعديّة للعلامات السريرية البولوية (اللون والمظهر ودرجة الحموضة وغيرها) لدى مجموعتي الدراسة، وتتشابه هذه النتيجة مع نتيجة الباحثة Rebeca وزملائه التي أجريت في البرازيل لتقييم تأثير تناول متمات الكرياتين الغذائية لمدة ثلاثة أشهر على المشعرات الحيوية البولوية، والتي أظهرت عدم وجود أية تأثيرات على تلك المشعرات [41].

الاستنتاجات والتوصيات:

مما سبق، نجد أن تناول قصير الأمد لمتممات الكرياتين لمدة لا تتجاوز الشهرين بشكل مترافق مع العمل العضلي قد يزيد من الكتلة العضلية دون أن يسبب تأثيراً سلبياً واضحاً على علامات الصحة السريرية التي تعكس الوظيفة الاستقلابية والكبدية والكلوية لدى الرياضيين مقارنةً مع ممارسة العمل العضلي وحده. نظراً لارتفاع معدل انتشار استخدام المتممات الغذائية بين الرياضيين دون فهم واضح لتأثيراتها ونظراً للمخاطر التي قد تنتج عن سوء تصنيعها، وتخزينها، وطباعتها لصاقتها الغذائية، إضافةً إلى سوء استخدامها، يُوصى بدراسة تأثيرات متممات الكرياتين الحيوية على عدد أكبر من المشاركين ولفترة زمنية أطول لتقييم الآثار السلبية المستقبلية والمحتملة، كما يُوصى بمتابعة الدراسة على المتممات الغذائية الأخرى المنتجة محلياً والتأكد من مدى مطابقتها وجود هذه المتممات في السوق المحلية للتشريعات والقوانين الناجمة لها.

Reference

1. Driskell, J.A. and I. Wolinsky, *Nutritional assessment of athletes*. 2002: CRC press.
2. Bailey, R.L., *Current regulatory guidelines and resources to support research of dietary supplements in the United States*. Critical reviews in food science and nutrition, 2020. **60**(2): p. 298-309.
3. Bailey, R.L., et al., *Why US adults use dietary supplements*. JAMA internal medicine, 2013. **173**(5): p. 355-361.
4. Alshammari, S.A., M.A. AlShowair, and A. AlRuhaim, *Use of hormones and nutritional supplements among gyms' attendees in Riyadh*. Journal of family & community medicine, 2017. **24**(1): p. 6.
5. Garthe, I. and R. Ramsbottom, *Elite athletes, a rationale for the use of dietary supplements: A practical approach*. PharmaNutrition, 2020. **14**: p. 100234.
6. Jagim, A.R. and C.M. Kerksick, *Creatine supplementation in children and adolescents*. Nutrients, 2021. **13**(2): p. 664.
7. Curt, M.J.-C., et al., *Creatine biosynthesis and transport in health and disease*. Biochimie, 2015. **119**: p. 146-165.
8. Jäger, R., et al., *Analysis of the efficacy, safety, and regulatory status of novel forms of creatine*. Amino acids, 2011. **40**: p. 1369-1383.
9. Cooper, R., et al., *Creatine supplementation with specific view to exercise/sports performance: an update*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2012. **9**(1): p. 33.
10. Farshidfar, F., M. A Pinder, and S. B Myrie, *Creatine supplementation and skeletal muscle metabolism for building muscle mass-review of the potential mechanisms of action*. Current Protein and Peptide Science, (12)18. 2017p. 1273-1287.
11. Hickner, R.C., et al., *Effect of 28 days of creatine ingestion on muscle metabolism and performance of a simulated cycling road race*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2010. **7**(1): p. 26.
12. Cooke, M.B., et al., *Creatine supplementation enhances muscle force recovery after eccentrically-induced muscle damage in healthy individuals*. Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2009. **6**(1): p. 13.
13. Kerksick, C.M., et al., *ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations*. Journal of the international society of sports nutrition, 2018. **15**(1): p. 38.

- .14 Lopez, R.M., et al., *Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses*. Journal of athletic training, 2009. **44**(2): p. 215-223.
- .15 Gualano, B., et al., *In sickness and in health: the widespread application of creatine supplementation*. Amino acids, 2012. **43**: p. 519-529.
- .16 Balestrino, M., et al. *Potential of creatine or phosphocreatine supplementation in cerebrovascular disease and in ischemic heart disease*. Amino Acids, 2016. **48**: p. 1955-1967.
- .17 Edison, E.E., et al., *Creatine and guanidinoacetate content of human milk and infant formulas: implications for creatine deficiency syndromes and amino acid metabolism*. British journal of nutrition, 2013. **110**(6): p. 1075-1078.
- .18 Rae, C.D. and S. Bröer, *Creatine as a booster for human brain function. How might it work?* Neurochemistry international, :89 .2015p. 249-259.
- .19 Antonio, J., et al., *Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show?* Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2021. **18**(1): p. 13.
- .20 Juhn, M.S., *Oral creatine supplementation in male collegiate athletes: a survey of dosing habits and side effects*. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 1999. **99**(5): p. 593.
- .21 Kim, H.J., et al., *Studies on the safety of creatine supplementation*. Amino acids, 2011. **40**: p. 1409-1418.
- .22 Koshy, K., E. Griswold, and E. Schneeberger, *Interstitial nephritis in a patient taking creatine*. The New England journal of medicine, 1999. **340**(10): p. 814-815.
- .23 Méndez-Navarro, J., et al., *Hepatotoxicity associated with dietary energy supplements: use and abuse by young athletes*. Annals of hepatology, 2012. **11**(4): p. 564-569.
- .24 عبود، et al., *مراقبة محتوى بعض المستحضرات التجارية المتوفرة محلياً والحاوية على أحماض أمينية*. مجلة جامعة تشرين للبحوث والدراسات العلمية-سلسلة العلوم الصحية، 2013. **35**(3).
- Aboud et al, *Content Control of Some Commercial Products Containing amino acid available in the local market*, Tishreen University Journal and Scientist Studies_Health Sciences Series Vol (35) No.(3) 2013.
- .25 Cancela, P., et al., *Creatine supplementation does not affect clinical health markers in football players*. British journal of sports medicine, 2008. **42**(9): p. 731-735.
- .26 Mihic, S., et al., *Acute creatine loading increases fat-free mass, but does not affect blood pressure, plasma creatinine, or CK activity in men and women*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2000. **32**(2): p. 291.
- .27 Burke, D.G., et al., *Effect of creatine supplementation and resistance-exercise training on muscle insulin-like growth factor in young adults*. International journal of sport nutrition and exercise metabolism, 2008. **18**(4): p. 389-398.
- .28 Adams, G.R., *Insulin-like growth factor in muscle growth and its potential abuse by athletes*. Western Journal of Medicine, 2001. **175**(1): p. 7.
- .29 Couillard, C., et al., *Effects of endurance exercise training on plasma HDL cholesterol levels depend on levels of triglycerides: evidence from men of the Health, Risk Factors, Exercise Training and Genetics (HERITAGE) Family Study*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2001. **21**(7): p. 1226-1232.
- .30 Ruiz-Ramie, J.J., J.L. Barber, and M.A. Sarzynski, *Effects of exercise on HDL functionality*. Current opinion in lipidology, 2019. **30**(1): p. 16.

- .31 Esfarjani, F., F. Rashidi, and S.M. Marandi, *The effect of aerobic exercise on blood glucose, Lipid Profile and Apo*. Journal of Ardabil University of Medical Sciences, 2013. **13**(2): p. 132-141.
- .32 Sallinen, J., et al., *Effects of strength training and reduced training on functional performance and metabolic health indicators in middle-aged men*. International journal of sports medicine, 2007. **28**(10): p. 815-822.
- .33 Lira, F.S., et al., *Low and moderate, rather than high intensity strength exercise induces benefit regarding plasma lipid profile*. Diabetology & metabolic syndrome, 2010. **2**(1): p. 1-6.
- .34 Pownall, H.J., et al., *Effect of moderate alcohol consumption on hypertriglyceridemia: a study in the fasting state*. Archives of internal medicine, 1999. **159**(9): p. 981-987.
- .35 Male, C., et al., *Hyperlipidemia Condition and Novel-Drug Therapies: A Overall Study*. Journal of Pharmaceutical Research International, 2021. **33**(40B): p. 171-186.
- .36 Clarke, H., et al., *The Effect of 4-Week Creatine Supplementation on Lipid Profile in Older Adults*. Current Developments in Nutrition, 2022. **6**(Supplement_1): p. 4-4.
- .37 Huang, X.-J., et al., *Aspartate aminotransferase (AST/GOT) and alanine aminotransferase (ALT/GPT) detection techniques*. Sensors, 2006. **6**(7): p. 756-782
- .38 Robinson, T.M., et al., *Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function*. British journal of sports medicine, 2000. **34**(4): p. 284-288.
- .39 Mayhew, D.L., J.L. Mayhew, and J.S. Ware, *Effects of long-term creatine supplementation on liver and kidney functions in American college football players*. International journal of sport nutrition and exercise metabolism, 2002. **12**(4): p. 453-460.
- .40 e Silva, A.d.S., et al., *Effects of creatine supplementation on renal function: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Renal Nutrition, 2019. **29**(6): p. 480-489.
- .41 Lugaresi, R., et al., *Does long-term creatine supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals consuming a high-protein diet?* Journal of the International Society of Sports Nutrition, 2013. **10**(1): p. 26.
42. The United States Pharmacopoeia:National Formulary, 2007.