Treball Final de Grau

Grau de Farmàcia

FARMACOLOGIA DELS PÈPTIDS I ESTEROIDES EN LA MILLORA DEL RENDIMENT ESPORTIU

RAQUEL GALLARDO DEL CASTILLO

Àmbit principal: Farmacologia i Terapèutica
Àmbits secundaris: Fisiologia i Fisiopatologia, Nutrició

Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica

Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació

Universitat de Barcelona

Barcelona, Juny del 2024

Aquesta obra està subjecta a una llicència Creative Commons

ABREVIATURES

A	Andrògens
AAE	Aminoàcids essencials
AR	Receptor androgènic, *androgenic receptor*
BCAA	Aminoàcids de cadena ramificada, *branched chain aminoacids*
CK	Creatina quinasa, *creatine kinase*
EAA	Esteroides anabolitzants androgènics
EPO	Eritropoetina
FEVE	Fracció d'ejecció ventricular esquerra
FSH	Hormona estimulant del fol·licle, *follicle stimulating hormone*
GH	Hormona del creixement, *growth hormone*
GHD	Deficiència d'hormona del creixement, *growth hormone deficiency*
GnRH	Hormona alliberadora de gonadotropina, *gonadotropin-releasing hormone*
hGH	Hormona del creixement humana, *human growth hormone*
IGF-1	Factor de creixement d'insulina 1, *insulin growth factor 1*
LDH	Lactat deshidrogenasa, *lactate dehydrogenase*
PCr	Fosfat de creatina, *creatine phosphate*
RhGH	Hormona de creixement recombinant humana, *recombinant human GH*
ROS	Espècies reactives d'oxigen, *reactive oxygen species*
SHBG	Globulina fixadora d'hormones sexuals, *sexual-hormone binding globulin*
T2DM	Diabetis mellitus tipus 2, *type 2 diabetes mellitus*
VO_{2max}	Consum màxim d'oxigen, *maximal oxygen consumption*
WADA	*World Anti Doping Agency*

RESUM

Aquest treball té com a objectiu conèixer el mecanisme d'acció de substàncies amb estructura esteroidal i peptídica usualment utilitzades en dopatge esportiu, així com els seus efectes adversos i mètodes de detecció. També s'ha estudiat l'efecte de diversos suplements alimentaris consumits per esportistes, i si suposen algun risc per a la salut. Com a resultat de la recerca bibliogràfica sobre les característiques, l'ús terapèutic i/o indegut, i els efectes perjudicials de cada substància, s'ha arribat a diverses conclusions. L'ús d'esteroides androgènics anabolitzants (EAA), d'hormona del creixement (GH) i d'eritropoetina (EPO) es duu a terme a dosis suprafisiològiques per augmentar respectivament els efectes anabòlics, estimulants del creixement i potenciadors de l'oxigenació que posseeixen a dosis terapèutiques. Les conseqüències són desequilibris hormonals, afectacions cardiovasculars i hematològiques, i trastorns metabòlics. En canvi, l'ús de suplements de proteïna, creatina, glutamina i aminoàcids de cadena ramificada (BCAA) han demostrat ser beneficiosos sobre el rendiment i la recuperació, i en persones sanes i esportistes demostren ser segurs.

Paraules clau: dopatge, esteroides anabolitzants, hormona del creixement, eritropoetina, suplements, pèptids, proteïna, rendiment esportiu, suplements esportius.

ABSTRACT

This work aims to understand the mechanism of action of substances with steroidal and peptidic structure in sports doping, as well as their adverse effects and detection methods. The effect of various dietary supplements consumed by athletes has also been studied, and whether they pose any health risks. As a result of a bibliographic research of the characteristics, therapeutic and/or inappropriate use, and negative effects of each substance, some conclusions have been reached. Anabolic androgenic steroids (AAS), growth hormone (GH), and erythropoietin (EPO) are used at higher-than-normal doses to increase their anabolic, growth-promoting, and oxygen-enhancing effects beyond their therapeutic doses. The consequences include hormonal imbalances, cardiovascular and hematological impact, as well as metabolic disorders. In contrast, the use of protein, creatine, glutamine and BCAA supplements have been shown to have beneficial effects on performance and recovery. In healthy individuals and athletes, they have been demonstrated to be safe.

Keywords: doping, anabolic steroids, growth hormone, erythropoietin, supplements, peptides, protein, sports performance, sports supplements.

Integració dels àmbits

El principal àmbit d'aquest treball és la Farmacologia i Terapèutica, ja que l'objectiu base és determinar el mecanisme d'acció de diverses substàncies amb estructura peptídica o esteroidal sobre l'organisme, algunes de les quals tenen també aplicacions terapèutiques, per entendre com afecten al rendiment esportiu.

D'altra banda, un dels àmbits secundaris és la Fisiologia i Fisiopatologia. En aquest àmbit destaca la integració de temes com els mecanismes fisiològics, per entendre la interacció entre les substàncies i el cos. A més, es fa referència a sistemes fisiològics i a mecanismes cel·lulars que són fonamentals per entendre com funciona l'organisme i com es veu afectat per la presa de substàncies exògenes.

L'altre àmbit secundari és la Nutrició, ja que els suplements alimentaris són considerats aliments segons la EFSA (Autoritat Europea de Seguretat Alimentària) (1).

Identificació i reflexió sobre els objectius pel desenvolupament sostenible (ODS)

L'activitat física i els bons hàbits són fonamentals per assolir un estil de vida saludable. No obstant, molts esportistes tant d'àmbit professional com recreacional, fan un ús indegut de substàncies terapèutiques per millorar el seu rendiment esportiu. L'ús de substàncies de dopatge té molts efectes perjudicials sobre la salut dels esportistes. D'altra banda, la suplementació amb complements és habitual per cobrir deficiències nutricionals i millorar el rendiment a l'hora de realitzar esport. Tot i així, convé conèixer com poden afectar a l'organisme, ja que un ús inadequat pot ser perjudicial per a la salut.

Des de la nostra posició com a farmacèutics i farmacèutiques podem informar sobre pràctiques saludables i fer promoció de la salut a través de programes educatius i d'assessorament. D'aquesta manera podem conscienciar sobre els perills de l'ús de substàncies de dopatge, i sobre el correcte ús dels complements alimentaris. És per aquest motiu que el principal objectiu pel desenvolupament sostenible a esmentar seria el número 3 "Salut i benestar": garantir una vida sana i promoure el benestar de tothom a totes les edats.

Seguidament, un dels objectius que també s'adapten al fonament d'aquest treball és el número 9 "Indústria, innovació i infraestructures". La meta 9.5 parla d'augmentar la investigació científica i millorar la capacitat tecnològica dels sectors industrials de tots els països, per fomentar la innovació i incrementar el nombre de persones que treballen en investigació, i la despesa dels sectors públics i privats en investigació i desenvolupament. Respecte a aquest punt, penso que és rellevant en l'àmbit de la investigació i desenvolupament de les substàncies usades en dopatge, ja que pot permetre trobar altres usos que siguin terapèutics i puguin ser beneficiosos en algunes patologies. A més, també es podrien investigar altres substàncies per obtenir efectes positius sobre el rendiment en l'esport, però sense que suposin efectes perjudicials a l'organisme. En l'àmbit esportiu professional s'utilitzen mètodes de detecció de les substàncies de dopatge per garantir una pràctica neta de l'esport. Aquest ODS també pot ajudar a desenvolupar mètodes de detecció més ràpids i efectius per agilitzar els controls de dopatge. Així, es promou la innovació de tecnologies i d'infraestructures per garantir un estat de salut i benestar en els esportistes.

1. Introducció

La fatiga associada a l'esport està relacionada amb factors que intervenen en els processos de recuperació i adaptació a l'exercici. La fatiga neuromuscular es defineix com la reducció de la força màxima que pot realitzar un múscul, o la incapacitat per realitzar un exercici a la potència requerida (2). La millora del rendiment, la reducció de la fatiga postexercici i els beneficis que aporten els suplements alimentaris són els motius més esmentats per al seu ús en esportistes (3).

Per un altre costat, l'increment de la força i la massa muscular són les motivacions que porten a atletes professionals i a esportistes aficionats a consumir substàncies de dopatge, tals com agents anabolitzants, hormona del creixement o similars. L'ús d'aquestes substàncies prohibides en esport professional va obligar a establir uns controls per part de la "World Anti Doping Agency" (WADA), que va implementar l'any 2009 el "Athlete Biological Passport" (4). L'objectiu del seu ús és monitorar diferents variables biològiques durant el temps que puguin revelar efectes derivats del dopatge (5).

El consum de suplements està molt extens en l'àmbit esportiu. Un estudi que va enquestar esportistes de Crossfit® determina que el 82,2% dels participants consumeixen, almenys, un suplement. La informació dietètica va ser obtinguda d'internet en el 47,5% dels casos, i les raons de consum van ser la millora de la recuperació (52,6%) i l'augment de la massa muscular o força (41,7%) (6). D'altra banda, proves indirectes estimen que la prevalença d'ús de substàncies de dopatge pot arribar a ser del 30%, tot i que menys del 2% de les proves realitzades donen positiu als laboratoris de la WADA. Això suggereix que potser les mesures de detecció no són prou efectives per identificar tots els casos (7). Paral·lelament, dos estudis van avaluar l'ús d'aquestes substàncies en gimnasos convencionals, i indiquen un ús d'un 10% i 17%, respectivament (7) (8).

L'ús de substàncies de dopatge suposa riscos potencials per la salut dels esportistes, a més d'afectar a la integritat de l'esport professional. A més, la presa de suplements de forma independent sense consultar a professionals podria derivar en problemes de salut.

Per aquests motius és important conèixer com actuen farmacològicament aquestes substàncies a l'organisme, quins són els seus usos terapèutics i les conseqüències negatives que suposa el seu ús indegut i abusiu.

2. Objectius

L'objectiu principal d'aquest treball és dur a terme una revisió bibliogràfica per saber com actuen al cos les substàncies amb estructura peptídica i esteroidal que milloren el rendiment esportiu, compreses en l'àmbit de dopatge i en l'àmbit dels suplements nutricionals.

Els objectius concrets són:

1. Estudiar les substàncies habitualment usades en l'àmbit del dopatge amb estructura hormonal i esteroidal, com actuen a l'organisme i quins són els seus efectes perjudicials.
2. Descriure els principals mètodes analítics de detecció d'aquestes substàncies en l'àmbit esportiu professional.
3. Conèixer el mecanisme d'acció dels suplements alimentaris peptídics més utilitzats, i esbrinar si suposen algun risc per a la salut.

3. Metodologia

Per a la realització del treball s'ha dut a terme una recerca d'informació sobre les substàncies de dopatge que tenen un ús més elevat, i s'ha investigat sobre els mètodes analítics per a la seva detecció. De la mateixa manera, s'ha buscat informació sobre les suplementacions utilitzades de forma més freqüent amb l'objectiu de millorar el rendiment esportiu.

Les fonts d'informació s'han consultat en les bases de dades científiques PubMed i Google Academics, limitant els resultats a articles de revisió dels últims deu anys aproximadament, i principalment en llengua anglesa. Degut a l'escassetat d'informació respecte determinats temes, també s'han consultat articles d'antiguitat major a 10 anys.

Per dur a terme la cerca s'han utilitzat les següents paraules clau: "supplement" and "sport", "creatine", "performance", "protein supplement", "glutamine" and "sport", "BCAA" and "sport", "doping" and "growth hormone", "anabolic" and "side effect", "steroid", "erythropoietin" and "doping", entre altres termes similars relacionats. També s'han estudiat articles relacionats suggerits en les fonts d'informació consultades.

4. Resultats

L'exercici físic, juntament amb una dieta equilibrada i variada, són factors fonamentals per assolir un bon estat de salut. Avui dia molts esportistes, tant en l'àmbit professional com no professional, utilitzen suplements alimentaris o molècules amb activitat farmacològica, d'estructura peptídica o esteroidal, per millorar el seu rendiment durant l'activitat física (9).

4.1 Dopatge

La "Comissión Española para la Lucha Antidopaje en el Deporte" (CELAD) defineix el dopatge com la presència d'una substància prohibida, o dels seus metabòlits o marcadors, en la mostra biològica d'un esportista. També es considera dopatge l'ús, possessió o tràfic de substàncies o mètodes prohibits, el fet de negar-se a passar un control antidopatge o manipular-lo, i administració d'una substància o mètode prohibit a un esportista, entre altres fets relacionats (10).

Les substàncies de dopatge són consumides tant per esportistes professionals, l'ús de les quals està prohibit i sancionat, com per la població general. Aquesta pràctica comporta efectes nocius per la salut, afectant diversos òrgans, i pot arribar a provocar la mort (4).

La WADA estableix la llista de substàncies prohibides que va entrar en vigor l'1 de gener de 2024 (11):

Taula 1. Substàncies prohibides per la WADA en 2024 (11).

SUBSTÀNCIES I MÈTODES PROHIBITS SEMPRE	Substàncies no aprovades
	Agents anabolitzants
	Hormones peptídiques, factors de creixement, substàncies afins i mimètics
	Agonistes beta-2
	Moduladors hormonals i metabòlics
	Diürètics i agents emmascarants
	Mètodes prohibits
SUBSTÀNCIES I MÈTODES PROHIBITS EN COMPETICIÓ	Estimulants
	Narcòtics
SUBSTÀNCIES PROHIBIDES EN DETERMINATS ESPORTS	Beta-blocadors

Segons la WADA, l'ús de substàncies prohibides només està permès si l'atleta ho necessita per l'ús terapèutic d'una malaltia diagnosticada i documentada, anomenant-se "ús excepcional terapèutic" (4).

4.1.1 Esteroides anabolitzants androgènics (EAA)

Els esteroides anabolitzants androgènics (EAA) són un tipus d'hormones que contenen un nucli esteroidal. Tenen efectes biològics que incrementen la formació de múscul esquelètic i indueixen i mantenen la síntesi d'hormones androgèniques (12).

D'acord amb la WADA, aquest tipus de substància de dopatge és el més detectat de forma habitual en els controls. L'any 2022, el nombre de substàncies identificades com "resultat analític advers" (AAF) va ser el següent (13):

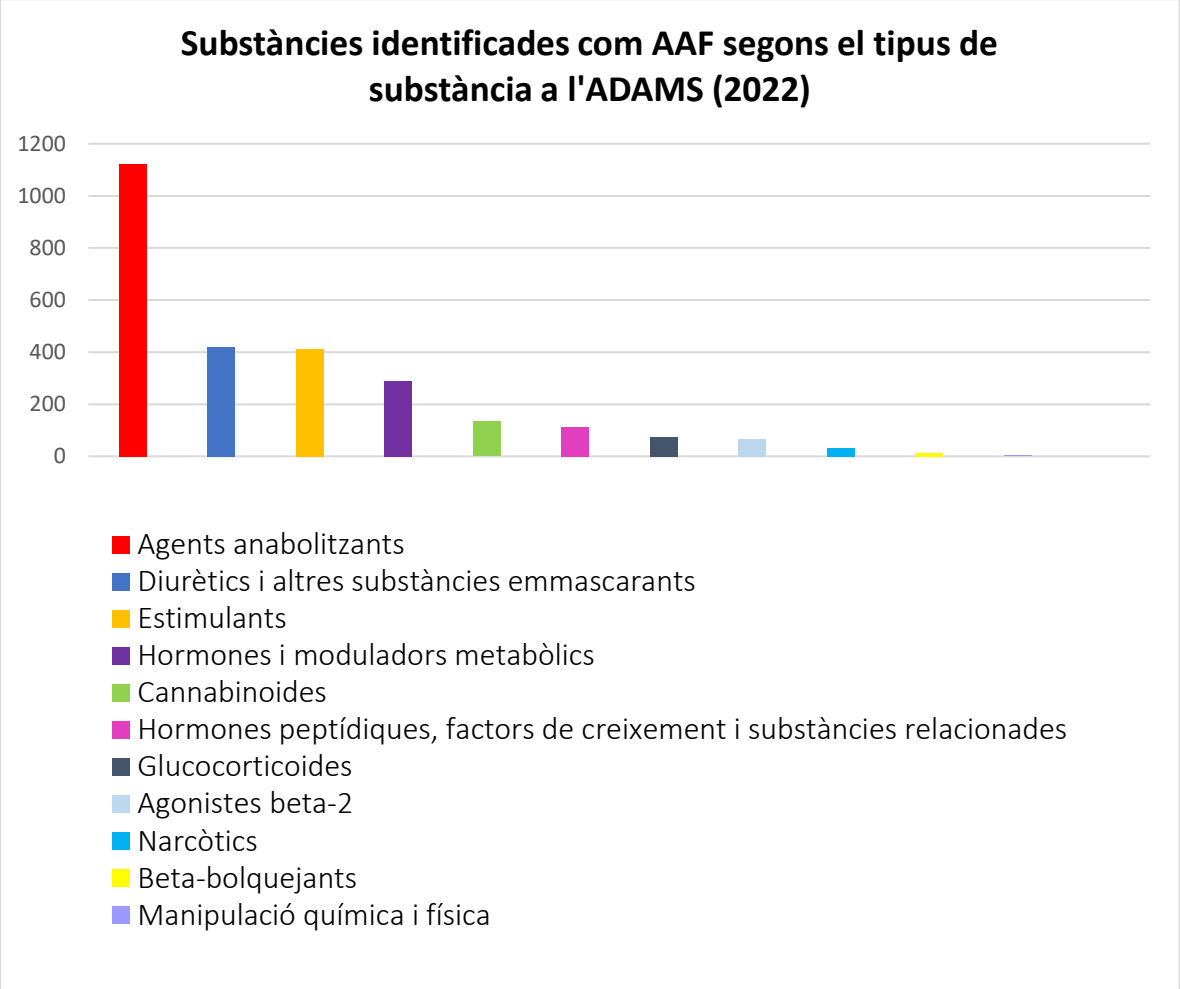

Figura 1. Substàncies identificades al 2022 com AAF segons tipologia, reportades per ADAMS (13). Elaboració pròpia.

La principal hormona endògena que pertany al grup dels EAA és la testosterona. Aquesta s'utilitza de forma terapèutica per tractar l'hipogonadisme masculí (12), malaltia que provoca una funció disminuïda de les cèl·lules gonadals, resultant en una secreció hormonal alterada (14). L'ús d'aquesta substància com anabolitzant es diferencia de l'ús mèdic en la dosi, que excedeix la usada de forma terapèutica.

De forma fisiològica, la producció de testosterona està regida per l'eix hipotàlem-hipòfisi-gonadal. L'hormona alliberadora de gonadotropina (GnRH) estimula la síntesi i alliberació de l'hormona luteïnitzant (LH) i l'hormona estimulant del fol·licle (FSH). Aquestes estimulen la formació de testosterona i regulen l'espermatogènesi. La producció de testosterona provoca un efecte de retroalimentació negativa inhibint la secreció de GnRH a l'hipotàlem. A més, a partir de la testosterona es produeix estradiol, que exerceix retroalimentació negativa no només sobre la secreció de GnRH hipotalàmica sinó també sobre la de FSH i LH hipofisiàries (12).

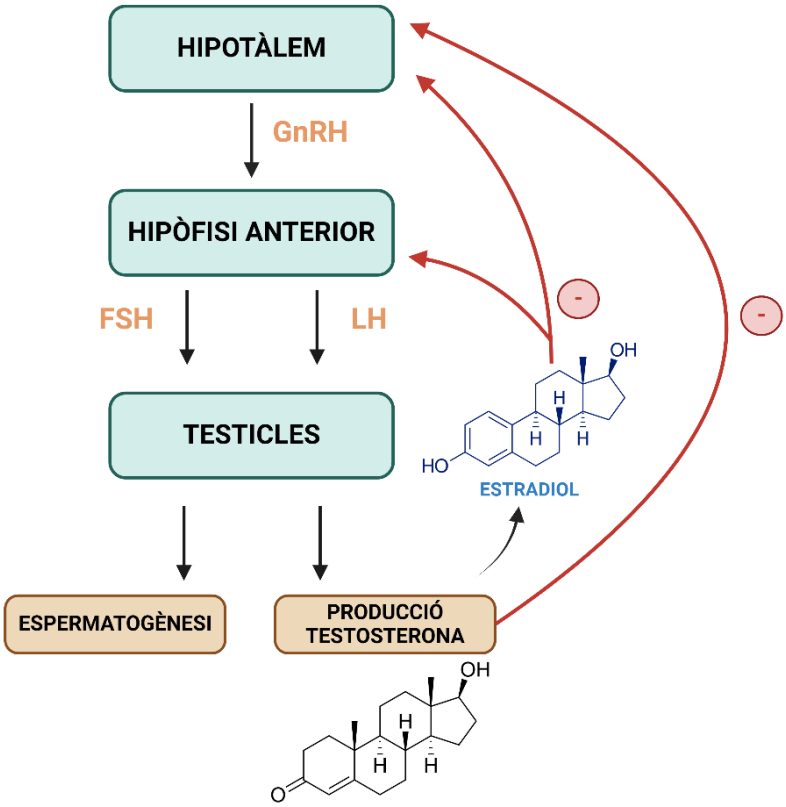

Figura 2. Eix hipotàlem-hipòfisi adrenal. L'hipotàlem secreta GnRH i s'estimula l'alliberació de FSH i LH, que regulen l'espermatogènesi i la síntesi de testosterona. Aquesta produeix un efecte de retroalimentació negativa. L'estradiol, derivat de la testosterona, també inhibeix la secreció hormonal de l'hipotàlem i la hipòfisi anterior. Elaboració pròpia a partir de (12).

La testosterona exògena pot ser administrada de forma intramuscular o oral, tot i que la primera via permet obtenir una major biodisponibilitat. De forma intramuscular s'administra en formulacions que contenen olis. Així es forma un dipòsit oliós en el teixit muscular, que va difonent al líquid intersticial. Posteriorment, la molècula arriba a la circulació sistèmica i s'allibera el compost original (12).

Un cop a la circulació sistèmica, es transporta unida a proteïnes com l'albúmina o a la globulina fixadora d'hormones sexuals (SHBG) majoritàriament. Està demostrat que la SHBG té una afinitat molt menor per altres EAA, el que pot explicar la preferència per l'ús de testosterona respecte a altres hormones (12). Aquesta interacciona amb els receptors androgènics (AR) del múscul esquelètic, realitzant funcions ergogèniques, anabòliques i anticatabòliques. Això condueix a un increment de la hipertròfia muscular i de la resistència de manera dosi-depenent (15).

El principal efecte dels andrògens (A) en l'hipertrofia muscular és l'increment de les fibres musculars de tipus 1 i 2. També augmenta el nombre de capil·lars i els miòcits per fibra. Això permet incrementar la força muscular, i s'ha demostrat que l'efecte és major quan el consum s'acompanya d'exercici físic (4).

També s'ha demostrat que la unió d'A als AR pot alterar l'expressió de gens implicats en la regulació de diverses funcions musculars, actuant com a factor de transcripció que estimula la transcripció gènica i la síntesi de les proteïnes corresponents (15).

4.1.1.1 Efectes adversos dels EAA

L'aparició d'efectes adversos en òrgans i teixits relacionats amb el consum d'EAA ha estat demostrada a partir d'estudis observacionals prospectius. Els efectes més habituals de l'ús de testosterona són els següents:

- **Acne**: un dels factors implicats en l'aparició d'acne és la producció de seu, la qual està mitjançada per andrògens. La testosterona n'incrementa la producció, i també produeix hipertròfia de les glàndules sebàcies. És un efecte secundari comú que solen informar els usuaris d'aquest tipus de substàncies (12).
- **Cardiopaties**: diversos estudis evidencien problemes cardiovasculars com el deteriorament i hipertròfia del ventricle esquerre, reducció de la fracció d'ejecció ventricular esquerra (FEVE) o canvis en l'estructura i funció del cor (12).

  També s'han reportat casos d'increment de la placa d'ateroma després de l'ús d'EEA durant dos anys en comparació amb grups control (4).

A més, els EAA incrementen la pressió arterial, el que és un factor de risc important pel desenvolupament de malalties cardiovasculars (12).

Aquests problemes de salut són majoritaris en individus que prenen EAA durant el moment de l'estudi. D'altra banda, els usuaris que els havien consumit prèviament o no ho havien fet mai, tenien un FEVE similar, per la qual cosa es dedueix que la disminució d'aquest paràmetre pot ser reversible. Es va demostrar que al final del cicle de consum dels EAA els valors tornaven a la línia base. Tot i això, això no exclou que aquests problemes es tornin permanents amb un ús perllongat.

La probabilitat de que canvis en l'estructura i funcions cardíaques generin símptomes clínics és escassa, però si es sumen a altres efectes dels EAA com la dislipèmia, causada per una disminució dels nivells de HDL circulants, poden causar un potencial risc cardiovascular. L'ús prolongat durant anys d'EAA pot acumular lesions miocardíaques, el que pot provocar una mort sobtada. Aquesta és la principal causa de mort en consumidors habituals d'aquestes substàncies (12).

- **Eritrocitosi**: la testosterona indueix un efecte estimulant sobre l'eritropoesi de manera dosi-depenent. La incidència depèn de la formulació, i és més elevada en l'administració intramuscular de testosterona d'acció curta en comparació amb la d'acció perllongada. Aquest fet és degut a les fluctuacions en la concentració (C) de testosterona en plasma, on els pics produeixen C majors a les fisiològiques (12).
- **Hepatotoxicitat**: estudis suggereixen que l'activació dels AR hepàtics pot incrementar la producció d'espècies reactives d'oxigen (ROS). A més, s'observa un increment de marcadors sèrics que s'interpreten com signes de dany hepàtic (12).

  S'han descrit anomalies com hiperplàsia hepàtica i colèstasi degudes a un increment de bilirubina, fosfatasa alcalina i LDH. De forma menys habitual, s'han reportat casos d'adenomes, carcinomes hepatocel·lulars i, finalment, peliosi. Aquesta malaltia està caracteritzada per la formació de cavitats quístiques, i pot produir insuficiència hepàtica i hemorràgia interna (4).
- **Nefrotoxicitat**: l'ús de EAA produeix hiperfiltració glomerular i proteïnúria, per una major retenció d'aigua i l'increment de massa corporal. A més, produeixen dany en els podòcits, el que pot desencadenar glomeruloesclerosi (16).
- **Deficiència de testosterona i infertilitat**: tant la presència de testosterona com la dels seus metabòlits indueix un efecte de retroalimentació negativa que suprimeix la seva síntesi. D'igual manera, el consum de EAA actua suprimint la producció de

testosterona testicular i l'espermatogènesi. Aquesta supressió persisteix durant un temps després de cessar el consum, degut a l'alliberament perllongat d'EAA. L'espermatogènesi està regulada principalment per la testosterona. Malgrat això, les altes C sanguínies assolides amb l'administració exògena suprimeixen la síntesi de testosterona intratesticular, necessària per produir l'espermatogènesi (12). L'ús perllongat pot resultar en un hipogonadisme que pot persistir durant mesos o anys després de la supressió, provocant disfunció erèctil i disminució de la libido (4).

- **Efectes adversos en dones**: tot i que les dones representen una fracció minoritària en els usuaris d'EAA, també consumeixen aquestes substàncies. Ho solen fer en cicles més curts i amb dosis més baixes. Els principals efectes que es poden descriure són un deteriorament de la fertilitat degut a la supressió de la producció de LH i FSH, i interrupció del cicle menstrual (12). També s'ha descrit atròfia de les mames i de l'úter (4). Les dones poden patir efectes masculinitzants com disfonia, hirsutisme o clitoromegàlia. Els dos primers són més susceptibles d'aparèixer de forma més ràpida i amb dosis més baixes d'andrògens (12).

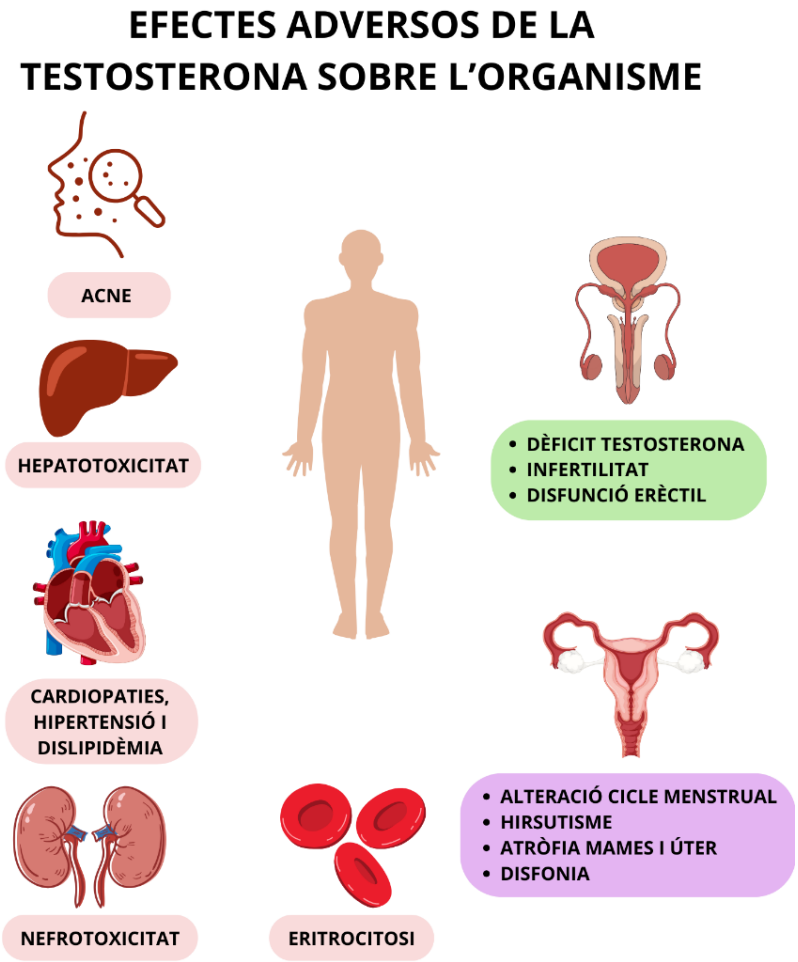

Figura 3. Principals efectes adversos de la testosterona en l'organisme. Elaboració pròpia.

4.1.1.2 Detecció d'esteroides anabolitzants androgènics

L'ús d'EAA es pot detectar mitjançant l'observació de signes clínics en homes com desenvolupament muscular, acne, disfunció sexual i ginecomàstia. En dones, s'observa hirsutisme i alopècia androgènica.

Respecte a dades analítiques, en plasma s'observa:

- Disminució dels nivells de gonadotropines (4) a causa de la retroalimentació produïda per l'administració exògena de testosterona (12).
- Alts nivells de testosterona
- Disminució de HDL

Per detectar situacions de dopatge amb testosterona, la WADA estableix un test on s'observa la relació entre els nivells de testosterona i epitestosterona, un epímer de la testosterona utilitzat per detectar manipulacions exògenes, en mostres de sang (17). De forma fisiològica, la relació és d'1:1, mentre que un valor superior a 6:1 és indicatiu d'administració exògena. En el cas de les dones, aquesta relació no és vàlida, ja que els andrògens provenen dels ovaris i les glàndules adrenals, per tant, són necessaris altres mètodes de detecció, com l'espectrometria de masses i bioassaigs (4).

4.1.2 Hormona del creixement humana (hGH)

L'hormona del creixement humana (hGH) o somatotropina és una hormona peptídica secretada per la glàndula pituïtària. La hGH promou el creixement durant la infància i l'adolescència, i regula funcions metabòliques en l'edat adulta. S'uneix al receptor de hGH i indueix la producció del factor de creixement d'insulina 1 (IGF-1) (18).

La GH és produïda i secretada per la glàndula pituïtària anterior sota el control de dues hormones alliberades per l'hipotàlem: l'hormona alliberadora d'hormona del creixement (GHRH), que té efecte estimulador, i la somatostatina, amb efecte inhibidor. Les principals dianes de la GH són el fetge, on indueix la síntesi de glucosa i l'alliberament d'IGF-1, i el teixit adipós, on exerceix un control sobre la lipòlisi i l'alliberació d'àcids grassos. La IGF-1 és una proteïna produïda pels hepatòcits, i es pot unir a diverses proteïnes d'unió (IGFBP) (19). D'igual forma pot ser produïda en cèl·lules i teixits que expressin el receptor de GH (20), ja que és una hormona que pot ser secretada tant de manera autocrina com paracrina. La IGF-1 produeix un efecte de retroalimentació negativa sobre l'alliberament de GH (21).

La IGF-1 s'uneix a un receptor transmembrana de tipus tirosina cinasa (IGF1R), que es troba en teixits com ossos, múscul, cor i neurones. En aquests té funcions de promoure el creixement, desenvolupament i nutrició (22).

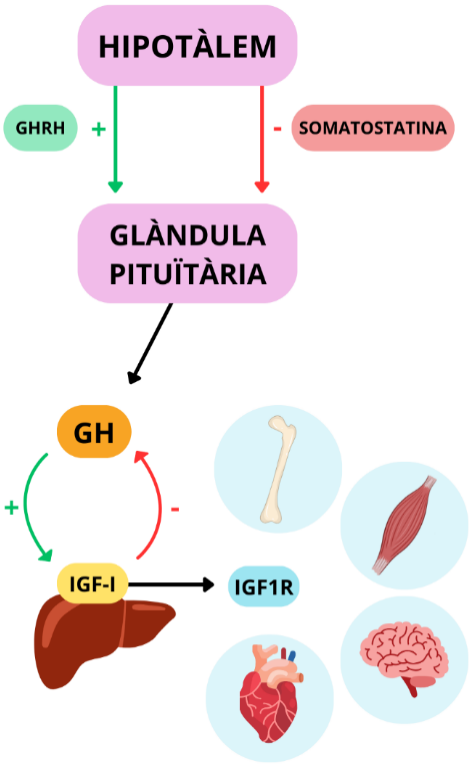

Figura 4. Eix GH-IGF-1. L'hipotàlem allibera GHRH, que indueix la secreció de GH a la glàndula pituïtària. La GH estimula la secreció de IGF-1, que s'unirà a proteïnes d'unió. La IGF-1 es podrà unir al seu receptor en teixits específics per promoure el creixement i desenvolupament (22). Elaboració pròpia.

L'hormona de creixement recombinant humana (rhGH) té la mateixa estructura que la GH secretada per la glàndula pituïtària, i ha demostrat ser activa en bioassaigs (15). Aquesta és la forma utilitzada quan s'administra la GH de manera exògena (23).

De manera fisiològica, la GH estimula la lipòlisi en teixit adipós mitjançant l'activació de l'adenilat-ciclasa, que activa la proteïna cinasa depenent d'AMPc (24). Seguidament, s'activa la lipasa sensible a hormones, responsable de la descomposició de triglicèrids del teixit adipós (25). D'altra banda, en el múscul promou la síntesi de glucogen, la síntesi de col·lagen als tendons i la proliferació i diferenciació de cèl·lules satèl·lit als miòcits (20).

La GH pot ser utilitzada amb finalitats terapèutiques en malalties com insuficiència pituïtària, síndrome de Turner o baixa estatura en infants, entre altres (26). En aquestes situacions es manifesten diversos símptomes, entre els quals està la disminució de massa muscular (27) i l'increment del greix corporal, sobretot en la zona abdominal (28).

La GH és usada per la seva capacitat anabolitzant, produint-se un increment de massa muscular a expenses del teixit adipós. Aquest fet està evidenciat clínicament en situacions de dèficit de GH (26). Amb un tractament a base de GH en pacients amb deficiència de GH (GHD) des de l'inici del diagnòstic, que sol donar-se durant la infància en la majoria dels casos, es pot assolir una normalització hormonal després del tractament continu durant 3 anys. No obstant, els beneficis demostrats en la teràpia de reemplaçament de GH no poden extrapolar-se a la població sana (27).

Un conjunt d'estudis realitzats on es va avaluar l'efecte de la rhGH en adults sans, van demostrar que l'administració d'aquesta hormona incrementa la massa lliure de greix, però no incrementa el rendiment esportiu ni la força muscular. D'altra banda, Graham i altres investigadors van estudiar els efectes de la rhGH sobre la força en atletes consumidors d'esteroides. El resultat va demostrar que la GH incrementa la massa corporal magra, redueix el greix corporal i millora la capacitat d'esprint. Per contra, no produeix efectes beneficiosos sobre la força, la potència o la resistència (29).

En un estudi dels efectes de la GH en la força muscular en adults sense patologies, es va administrar GH en addició a l'entrenament físic durant 12 setmanes. Es va determinar que la força muscular assolida no era significativament diferent de la que s'aconsegueix sense l'ús de GH. Això suggereix que en persones sanes, la força i potència muscular no es veuen millorades després de l'administració de GH en dosis superiors a les fisiològiques (25).

Tanmateix, estudis que avaluen la força muscular en subjectes amb GHD determinen que un tractament a llarg termini amb GH pot incrementar aquesta capacitat del múscul (30).

En un estudi en homes i dones atletes es compara l'administració d'injeccions subcutànies de GH durant 8 setmanes respecte a l'administració conjunta de GH i testosterona. Es conclou que la GH pot tenir un efecte ergogènic en homes mitjançant la millora dels efectes produïts per la testosterona. La GH en combinació amb testosterona incrementa la massa muscular i disminueix la grassa corporal, en comparació a l'administració de només testosterona (23).

Altres estudis, en els que van administrar dosis suprafisiològiques de GH en atletes, no es van observar efectes significatius en la força muscular ni en el consum màxim d'oxigen (VO_{2max}), però sí un increment en l'oxidació dels lípids i la lipòlisi, que contribueix a la reducció del teixit adipós (20).

Els efectes anabòlics mostrats en els estudis poden no reflectir els efectes reals, ja que les condicions dels estudis són molt més controlades. Els usuaris d'aquestes substàncies tendeixen a utilitzar barreges a dosis massives, per la qual cosa els resultats d'estudis realitzats sobre l'ús de substàncies de forma individual i a dosis moderades no determinen el seu efecte en la pràctica real (28).

Tot i això, la investigació sobre els efectes de la rhGH en atletes d'elit és escassa per raons ètiques. També es suggereix que el factor psicològic pot influir en el rendiment esportiu, a causa dels efectes positius trobats en l'administració de substàncies placebo (30).

La GH, els factors alliberadors de la GH i els seus anàlegs, es troben a la llista de les substàncies prohibides publicada per la WADA, que es troba en vigor des de l'1 de gener de 2024 (11).

4.1.2.1 Efectes adversos de la rhGH

L'ús de GH com a substància terapèutica té resultats satisfactoris en individus amb dèficit d'aquesta hormona. No obstant això, s'han descrit efectes secundaris com edema, intolerància a la glucosa o parestèsia (20). En part, la informació sobre els efectes adversos de la GH està basada en estudis en pacients amb acromegàlia, malaltia que es caracteritza per una producció excessiva de GH (28). Els efectes descrits són la hipertensió, síndrome del túnel carpià (per l'increment excessiu del creixement del cartílag (26)), diabetis o neuropaties (20). També s'han observat cardiopaties, neoplàsies i nodes tiroidals (28).

Els efectes secundaris més greus reportats per l'ús de GH en dosis suprafisiològiques són degudes a l'efecte de reducció de la sensibilitat a la insulina. Això pot derivar en malalties com la diabetis, i empitjorar amb l'ús concomitant d'esteroides anabolitzants, ja que poden tenir efecte sinèrgic amb la GH (30).

4.1.2.2 Mètodes de detecció de la rhGH

1. **Test d'isoformes**: És un immunoassaig desenvolupat per la WADA per detectar el dopatge amb rhGH. Es realitza mitjançant una anàlisi de sang, i es fan dues proves complementàries: la primera detecta les diferents isoformes de la GH produïda per la glàndula pituïtària, i la segona detecta únicament la GH monomèrica (present en preparacions de rhGH). Quan s'administra rhGH, s'observa un increment de la C d'aquesta hormona, i una disminució de les altres isoformes produïdes de forma fisiològica. Per tant, la relació rhGH/GH pituïtària serà molt elevada, el que és indicador dopatge. Aquesta prova té una finestra de detecció de menys de 24 h.

2. **Test de biomarcadors:** es mesura la C en sang de biomarcadors la C dels quals resulta afectada per l'administració de rhGH, com son l' IGF-1 i del propèptid de procol·lagen tipus III N-terminal (P-III-NP).

Al combinar els valors d'ambdós tests, es pot determinar si una persona ha utilitzat rhGH durant un període d'entre 7 i 10 dies (28).

4.1.3 Eritropoetina (EPO)

L'eritropoetina (EPO) és una hormona glucoproteica que regula la producció de glòbuls vermells. Es sintetitza de forma majoritària al ronyó, tot i que també es forma al fetge (28).

L'eritropoetina s'uneix al seu receptor (EPOR), que es troba en les cèl·lules precursores d'eritròcits a la medul·la òssia. Es produeix un canvi conformacional i les dues unitats que formen el receptor dimeritzen. A continuació, les dues cinases (JAK2) s'activen, i es fosforilen els residus de tirosina del EPOR per proporcionar llocs d'acoblament a proteïnes de senyalització cel·lular, com la STAT5 (**Figura 5**). Aquesta té la capacitat d'induir la transcripció de gens que promouen la proliferació cel·lular, el que permet la síntesi d'eritròcits (31) (32).

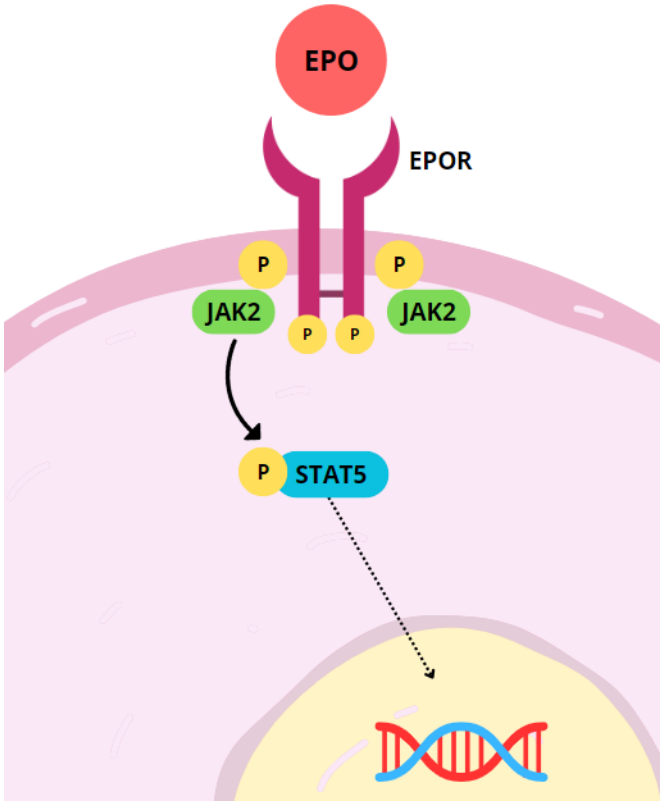

Figura 5. Mecanisme d'acció de l'EPO sobre la síntesi d'eritròcits. L'EPO s'uneix al seu receptor (EPOR), situat sobre les cèl·lules precursores d'eritròcits. El receptor dimeritza i es fosforila. Les cinases JAK2 es fosforilen i s'activen, i indueixen la fosforilació de STAT5, que actuarà sobre gens per promoure la síntesi d'eritròcits (32). Elaboració pròpia.

L'EPO i les seves formes recombinants són útils per reduir les transfusions de sang durant cirurgies, i per tractar malalties com l'anèmia. L'anèmia pot tenir diverses etiologies, com malalties renals, càncer, VIH o hepatitis C. L'ús d'epoetina alfa (eritropoetina humana recombinant) incrementa la producció d'eritròcits, i ha demostrat millores clíniques significatives en la qualitat de vida dels pacients de càncer. També s'han observat efectes neuroprotectors i cardioprotectors en l'ús d'EPO i epoetina alfa en models experimentals. Es suggereix que poden beneficiar a pacients amb lesions de medul·la espinal, accidents cerebrovasculars o infarts de miocardi (33). Els agents estimuladors de l'eritropoesi s'utilitzen també en pacients en tractament amb hemodiàlisi, sent l'epoetina alfa, juntament amb altres agents d'acció curta, els que donen millors resultats i perfil de seguretat (34).

El seu ús en l'àmbit esportiu busca millorar incrementar la massa d'eritròcits, cosa que permet augmentar el subministrament d'oxigen al múscul esquelètic i la capacitat de realitzar exercici. Això es pot aconseguir mitjançant una transfusió autòloga de sang o administrant eritropoetina recombinant exògena (rEPO) (17).

El valor VO_{2max} serà major i, per tant, també ho serà la resistència física. Els esports on més s'utilitza aquesta substància són els que requereixen una gran resistència i recórrer distàncies llargues, com les carreres, el ciclisme, duatlons o triatlons (28). L'EPO i els agents estimulants de l'eritropoesi es troben a la llista de substàncies prohibides del codi mundial antidopatge publicada per la WADA, en vigor des de l'1 de gener del 2024 (13).

4.1.3.1 Efectes adversos de la rEPO

Les sobredosis de rEPO han demostrat causar policitèmia simptomàtica en un 70% dels casos (17). L'administració incrementa la massa d'eritròcits en sang, el que augmenta la viscositat i, en conseqüència, el risc de trombes i problemes cardiovasculars (28). També pot causar increment de pressió arterial i síndrome d'hiperviscositat, caracteritzat per mal de cap, mareig, astènia, trastorns visuals i auditius, parestèsia i miàlgia (35).

4.1.3.2 Mètodes de detecció de la rEPO

Els tests de detecció utilitzat per la WADA des de l'any 2000 es basa en una combinació de proves bioquímiques i hematològiques per detectar la presència de rEPO. Els tests bioquímics d'orina comparen la mobilitat electroforètica de l'eritropoetina humana (hEPO) i la rEPO. La presència de rEPO s'observa per la diferència en els patrons de glicosilació i en el punt isoelèctric respecte a la hEPO (28). No obstant això, demostrar una transfusió autòloga és complicat, i depèn del perfil hematològic de l'atleta (17).

4.2 Complements alimentaris

Segons la "Agencia Española de Seguridad Alimentaria i Nutrición", els complements alimentaris són fonts concentrades de nutrients que tenen la finalitat de complementar la ingesta d'aquests en la dieta normal (36).

En entrenaments intensos basats en exercici de força, es produeixen canvis en la funció dels músculs. Aquests estan induïts pel dany muscular resultat de l'exercici, que pot causar una disminució del rendiment en l'entrenament (37). Els suplements tenen com a principal funció reduir la fatiga causada per l'exercici físic, i incrementar el rendiment de l'esportista. Les principals causes de la fatiga són:

1. Acumulació de protons en les cèl·lules musculars. El pH es redueix i l'activitat enzimàtica es veu afectada.
2. Disminució de les fonts d'energia, com glucogen i fosfocreatina
3. Acumulació d'amoni en sang i teixits
4. Dany muscular (38).

A continuació es revisaran els suplements alimentaris peptídics més habituals en esportistes.

4.2.1 Suplements proteics

La ingesta de proteïna millora la resposta adaptativa a l'exercici, promovent la síntesi de glucogen i proteïnes, i reduint la seva degradació (39). Els suplements proteics contenen o bé proteïna d'origen animal, que pot provenir del sèrum de la llet (*whey protein*), de la caseïna o dels ous, o bé d'origen vegetal, provinent de la soja. Es poden prendre en forma d'aliments enriquits, en pols, o en begudes ja preparades (3). L'objectiu més freqüent del consum de complements proteics és l'increment de massa muscular, és a dir, l'hipertrofia. És habitual en esportistes que realitzen esport de força i aixecament de pes (40).

El mecanisme d'acció dels suplements proteics és aconseguir un balanç net de proteïnes positiu. Això permetrà assolir una situació d'anabolisme per aconseguir l'hipertrofia muscular (37). Els canvis en la massa muscular són resultat dels canvis en el balanç entre la síntesi i la degradació de les estructures proteiques com l'actina, la miosina o la troponina (40). El consum de dietes riques en proteïna permet reparar i reconstruir el múscul esquelètic i els teixits connectius després de realitzar exercici de força (41).

Balanç net de proteïnes= Síntesi – degradació (37)

La ingesta proporciona un major substrat per a la síntesi de proteïnes, el que afavoreix l'increment de massa muscular. Aquesta efectivitat s'ha demostrat en situacions on el consum dels suplements s'acompanyen d'activitat física que estimuli la hipertròfia muscular (40).

Un estudi realitzat per Macdermid i altres investigadors, va comparar la influència de seguir una dieta alta en proteïna/baixa en carbohidrats respecte a una dieta alta en carbohidrats/baixa en proteïna, en el rendiment de ciclistes entrenats. El ciclisme és un exercici de resistència, per la qual cosa requereix un gran subministrament d'energia. Els resultats van ser que els esportistes que van consumir dietes altes en carbohidrats/baixes en proteïna van completar el mateix exercici un 20% més ràpid que els que van ingerir l'altre model de dieta, a causa de l'alta quantitat d'energia proporcionada pels hidrats de carboni a diferència de la proteïna. Tot i així, en activitats de resistència exhaustives, l'addició de proteïna a gels de carbohidrats suprimeix marcadors de dany muscular i disminueix la sensació de fatiga (41).

Per una altra banda, un estudi va avaluar com afecta aquesta suplementació quan es realitza exercici de força. Es va estudiar l'impacte de la proteïna de sèrum de llet en el manteniment del balanç net de proteïna positiu. Es va comparar la ingesta en dos grups: posterior a la realització d'exercici de força, i en condicions de repòs. Els resultats obtinguts demostren que aquest suplement contribueix a l'increment del balanç net de proteïna en el grup que va realitzar la ingesta postexercici de manera més efectiva respecte al grup que es va mantenir en repòs. També evidència una major eficàcia enfront de la ingesta de carbohidrats. Addicionalment, s'indica que l'anabolisme està acompanyat d'una millora en la recuperació després d'exercici intens (37).

Això demostra que en funció del tipus d'exercici, els requisits nutricionals i els avantatges que poden aportar els diferents nutrients són diferents. També explica la preferència de certs col·lectius d'esportistes per consumir aquest tipus de suplements.

La ingesta diària de proteïna recomanada varia segons el volum d'exercici, l'edat, la condició física, l'energia consumida i la composició corporal. Les necessitats proteiques han d'establir-se tenint en consideració aquests factors, ja que poden variar d'unes poblacions a altres (41). Un estudi va avaluar dietes amb elevat contingut de proteïna en combinació amb un programa d'exercici de força d'alta intensitat, en homes i dones entrenats. Aquest estudi va concloure que la quantitat mínima necessària de proteïna de la

dieta hauria de ser de 2 g proteïna/kg corporal/dia en una persona esportista, perquè era la que demostrava millores significatives en el rendiment. També es va veure que el consum d'altes quantitats de proteïna (2,3-3,4 g/kg/dia), combinat amb un programa d'entrenament de força d'alta intensitat, té beneficis respecte a la composició corporal, sense mostrar evidències d'efectes perjudicials (42). Cal esmentar que la qualitat de la font de proteïna és rellevant. Un estudi que va investigar la capacitat de síntesi de proteïna muscular en funció de la procedència proteica, afirma que aquelles ingestes que contenen grans quantitats d'aminoàcids essencials (AAE) són les que més afavoreixen aquest procés (41).

Els problemes potencials que poden suposar aquests suplements són la disfunció renal i la deshidratació (40). S'ha demostrat que la ingesta de dietes amb un alt contingut proteic poden causar hiperfiltració glomerular i incrementar la pressió intraglomerular (43). Un increment perllongat de la filtració glomerular pot ser predisposant per patir malalties renals (40). No obstant, hi ha poca evidència directa que les dietes hiperproteiques contribueixin a incrementar el risc de disfunció renal en persones sanes. Els casos més reportats s'han donat en persones que realitzen altres pràctiques que comprometen la funció renal de manera simultània, o bé que pateixen malalties renals preexistents (43).
Pel que fa a la deshidratació, la ingesta de proteïna provoca una major excreció de soluts com urea i altres residus nitrogenats, el que indueix una major excreció renal. Això, junt a grans quantitats de pèrdua d'aigua a través de la suor pot provocar deshidratació (40).

4.2.2 Creatina

La creatina és un àcid orgànic nitrogenat emmagatzemat principalment al múscul esquelètic (44). Es sintetitza de forma endògena, i està formada pels aminoàcids arginina, glicina i metionina. A partir d'arginina i glicina es forma un complex anomenat guanidinoacetat (GAA) mitjançant l'enzim arginina-glicina amidinotransferasa (AGAT). En el fetge, aquesta molècula és metilada per l'enzim guanidinoacetat N-metiltransferasa (GAMT), afegint S-adenosil metionina (SAMe) i sintetitzant així la creatina. Posteriorment, es transportada per circulació sanguínia a altres teixits. Diversos òrgans com el ronyó, el pàncrees, el fetge i algunes regions del cervell contenen l'enzim AGAT, encara que la major part de GAA es forma al ronyó (**Figura 6**) (45). La creatina també prové de la ingesta d'aliments com carn vermella i peix (46).

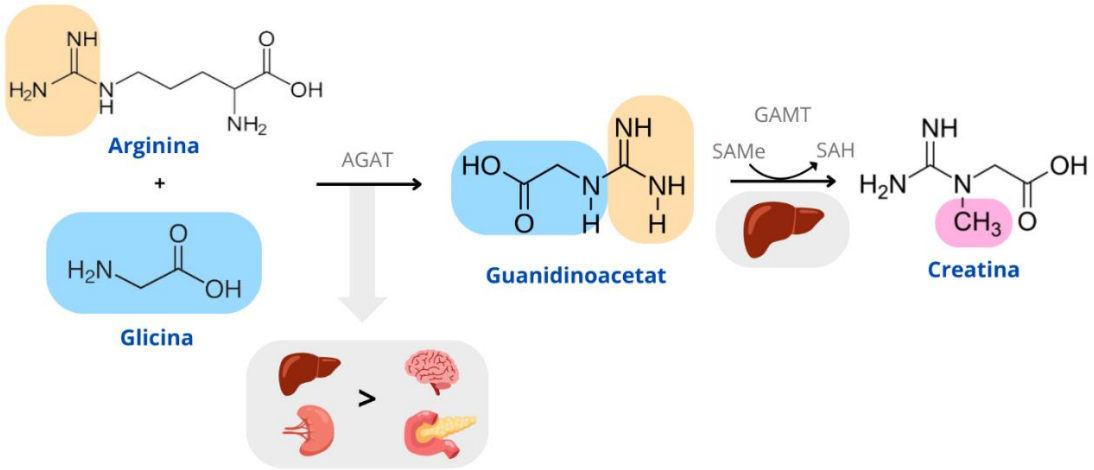

Figura 6. Mecanisme de la síntesi de creatina. A partir de l'arginina i la glicina, mitjançant l'enzim AGAT, es forma el guanidinoacetat en el fetge i ronyó principalment, tot i que també al cervell i pàncrees. Posteriorment, al fetge s'afegeix SAMe, i es produeix una metilació per obtenir la molècula de creatina. Elaboració pròpia.

Presa en forma de suplement, té una acció ergogènica, incrementant l'adaptació a l'exercici o el rendiment físic (47). La forma més habitual i eficaç de prendre-la és en pols, diluïda en aigua (48).

La creatina es troba en un 95% en el múscul, de la qual un 40% està en forma de creatina i un 60% en forma de fosfat de creatina (PCr). Aquestes dues molècules es transformen de forma diària en creatinina, la qual passa a sang i acaba sent excretada per orina. Al múscul esquelètic, la creatina juntament amb ATP es transforma de forma reversible, mitjançant l'enzim creatina-cinasa, en PCr i ADP (**Figura 7**). El PCr constitueix un reservori al múscul, permetent així la reacció inversa per formar creatina i ATP quan els nivells són escassos. Aquest fet succeeix majoritàriament durant exercicis intensos de curta durada, quan els nivells d'ATP disminueixen i la glucòlisi encara no ha pogut restaurar-los (46).

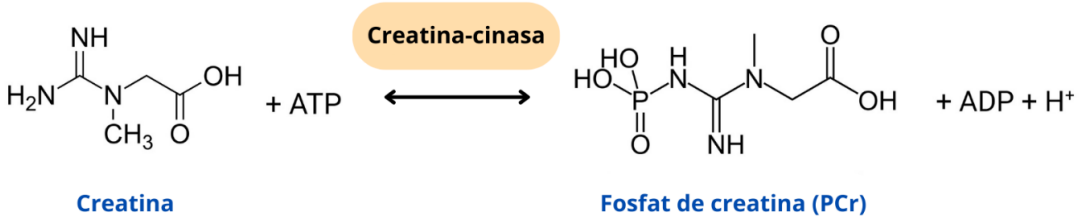

Figura 7. Conversió reversible de creatina a fosfat de creatina mitjançant l'enzim creatina-cinasa. Elaboració pròpia.

L'increment de la C de creatina intramuscular afavoreix la síntesi de PCr. En conseqüència, es produeix la transferència del grup N-fosforil del PCr a l'ADP, el que permet una major resíntesi d'ATP per subministrar l'energia demandada pel múscul (49).

Aquest fet és beneficiós en exercicis d'alta intensitat repetits en períodes curts, ja que retarda l'aparició de fatiga muscular i promou la recuperació (3). Per aquest motiu la suplementació amb creatina és útil en esports com l'halterofília, el futbol o l'atletisme (llançament de pes i carreres de velocitat que suposen la realització d'esprints) (48).

Hi ha evidència que la suplementació amb creatina pot afectar al metabolisme de la glucosa (50), i de que la seva absorció està condicionada pels nivells de glucosa i insulina (45). La ingesta de creatina combinada amb carbohidrats i proteïna promou l'acumulació de glucogen muscular i una millor retenció de creatina en comparació a quan es pren sense aliments. Això és degut al fet que tant l'absorció de glucosa com l'absorció de creatina estan condicionades per transportadors insulina-dependents (50). En un estudi realitzat per Green i col·laboradors es suggereix que el transport de creatina al múscul està mediat per un transportador sodi depenent, i que la insulina incrementa l'activitat de la bomba sodi/potassi. Això facilita el transport i l'acumulació de creatina intramuscular (51). Per aquest motiu s'aconsella la presa de creatina juntament amb carbohidrats i proteïnes (45).

Un estudi realitzat per Gualano juntament amb altres autors va avaluar els efectes de la creatina durant l'exercici en pacients amb diabetis mellitus tipus 2 (T2DM). Es va observar que els suplements incrementen la tolerància a la glucosa i la sensibilitat a la insulina quan s'ingereix amb un àpat estàndard. Hi ha diversos mecanismes implicats (**Figura 8**):

1. Major secreció d'insulina induïda per la presència de creatina (45)
2. Canvis en l'osmoregulació (50)
3. Increment de la translocació del transportador de glucosa tipus 4 (GLUT-4), que s'expressa en teixits dependents d'insulina, com el múscul (50)
4. Augment de la C de la proteïna α-AMPK, que s'activa quan els nivells d'ATP són escassos per regular la captació de glucosa (45).

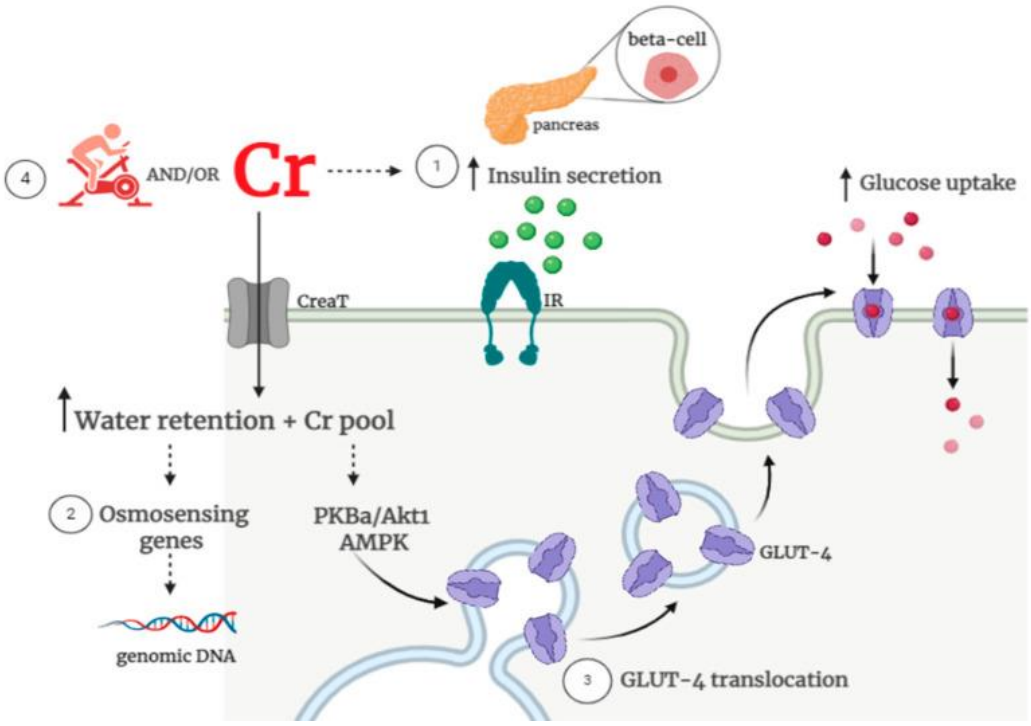

Figura 8. Possibles mecanismes relacionats amb el paper de la creatina en la regulació de la glucèmia: (1) Increment de secreció d'insulina; (2) Retenció d'aigua per la modulació de gens osmosensibles; (3) Translocació de GLUT-4; (4) Millora dels beneficis de l'exercici sobre la sensibilitat de la insulina (50).

A més, s'ha demostrat que la creatina incrementa l'activitat d'enzims antioxidants, produint una major eliminació d'espècies reactives d'oxigen i nitrogen (RONS) (52).

La creatina també pot sintetitzar-se al cervell, i hi ha evidències de beneficis cognitius en condicions de dèficit de creatina. Aquestes situacions poden donar-se per factors d'estrès agut, o en condicions patològiques, com depressió o malaltia d'Alzheimer (49).

La creatina és una substància osmòticament activa. És captada de la circulació al múscul mitjançant un transportador depenent de sodi. Per mantenir l'osmolaritat, el múscul també captarà aigua (53). Per conseqüent, la creatina pot incrementar la retenció d'aigua i augmentar el risc de deshidratació (46) o produir rampes musculars, que és el principal efecte advers (48). Per aquest motiu es recomana incrementar la ingesta d'aigua quan es pren aquest tipus de suplementació (46). També s'han reportat casos de problemes gastrointestinals derivats del consum de complements de creatina, que desapareixen si es dissol millor en aigua o quan es pren juntament amb aliment (48).

La pauta de suplementació és prendre 20 g/dia distribuïts en 4 dosis durant 5-7 dies (fase de càrrega) i 3-5 g/dia en dosi única durant la resta del període de suplementació (fase de manteniment) (3). Després de 6-8 setmanes, es recomana fer un període de 2-4 setmanes

sense suplementació. A més, la presa immediatament posterior a l'entrenament resulta en millors resultats que immediatament abans de l'exercici, tot i que el moment de la ingesta dependrà de l'objectiu concret i el tipus d'activitat duta a terme (48). Tanmateix, hi ha evidència que es pot seguir una pauta continua sense necessitat de fer un període de descans, pels múltiples beneficis que ha demostrat. Per tant, la pauta utilitzada dependrà dels objectius específics a assolir (54).

El consum de creatina pot elevar de forma transitòria la C sèrica de creatinina. Cal destacar que les fórmules per determinar la velocitat de filtració glomerular (VFG) tenen en compte la C de creatinina. Això pot fer variar els resultats, informant sobre una VFG inferior a la real i simular una possible nefropatia. Per tant, en individus que ingereixen aquest suplement es recomana utilitzar fórmules per determinar la funció renal que utilitzin analits diferents de la creatinina sèrica (46).

No s'han demostrat efectes adversos renals en persones sanes derivats del consum a llarg termini quan es segueix el protocol adequat (3). No obstant, es recomana no utilitzar-los en pacients amb malaltia renal o juntament amb medicaments nefrotòxics. Estudis que avaluen els efectes de la suplementació amb creatina en malalts amb patologies renals han demostrat que el seu consum pot disminuir l'aclariment de creatinina, causant una disminució de la funció renal. Tot i així hi ha poca evidència al respecte, pel que es recomana no prendre aquests suplements en aquests casos (46).

4.2.3 Glutamina

La glutamina és un aminoàcid neutre no essencial (55). És considerat l'aminoàcid lliure més abundant en l'organisme humà, representant un 50-60% del total d'aminoàcids en el múscul esquelètic (38). La seva funció principal és el transport de nitrogen entre teixits, la regulació àcid-base (55) i l'estimulació de la síntesi de glutatió (38). A més, té un paper rellevant en la gluconeogènesi (55) i en el sistema immunitari, ja que és el substrat energètic de les cèl·lules immunitàries, especialment els limfòcits (3). A partir de glutamat, amoníac i ATP, l'enzim glutamina sintetasa sintetitza la glutamina (**Figura 9**).

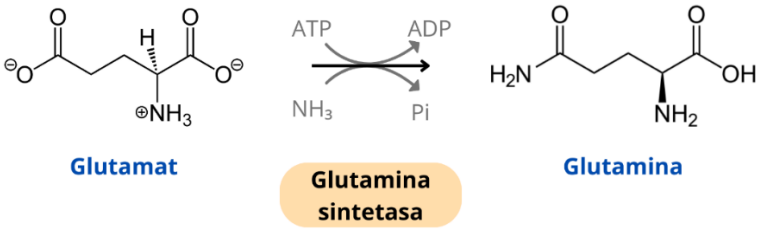

Figura 9. Síntesi de glutamina, mitjançant l'enzim glutamina sintetasa, a partir de glutamat, ATP i NH_3. Elaboració pròpia.

Els òrgans que sintetitzen glutamina són aquells que tenen una alta activitat de l'enzim glutamina sintetasa. Els que la consumeixen són aquells que tenen una alta activitat de la glutaminasa, enzim que hidrolitza la glutamina i la converteix en glutamat i amoníac:

Taula 2. Cèl·lules sintetitzadores i consumidores de glutamina (38).

Cèl·lules sintetitzadores de glutamina	Cèl·lules consumidores de glutamina
Fibres musculars	Leucòcits
Pneumòcits	Eritròcits
Hepatòcits	Cèl·lules endotelials
Neurones	Colonòcits
Adipòcits	Cèl·lules tubulars renals

Encara que és un aminoàcid sintetitzat de manera endògena, en determinades situacions com sèpsies, cremades o exercici exhaustiu pot haver-hi un dèficit de glutamina, i és necessari prendre-la de forma exògena per suplir la necessitat (38).

Un dels beneficis de la suplementació de glutamina és l'increment d'energia. La glutamina es converteix en glutamat, i posteriorment en alfa-cetoglutarat. Aquest és un intermediari del cicle de Krebs, que es metabolitza per produir ATP (56).

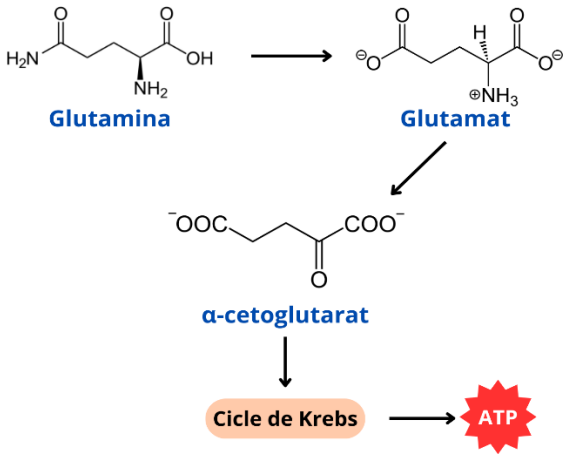

Figura 10. A partir de la glutamina es forma el glutamat, que passa a α-cetoglutarat, intermediari del cicle de Krebs. Això permet la síntesi d'ATP. Elaboració pròpia.

En segon lloc, estimula la síntesi de glucogen de forma directa mitjançant l'activació de la glucogen sintasa, possiblement a través d'un mecanisme d'inflament cel·lular, on el carboni de la glutamina passa al glucogen, i incrementa les reserves de glucogen hepàtic i muscular (57) (38). Per tant, la suplementació permet una major reserva d'energia (57).

En tercer lloc, la glutamina s'associa a la disminució d'acumulació d'amoníac per la seva capacitat de transport de N. Una causa rellevant de la fatiga muscular és l'acumulació de NH_3, un metabòlit tòxic format durant l'exercici quan es produeix l'oxidació d'aminoàcids i la desaminació d'AMP (38). La glutamina es transforma en glutamat al fetge alliberant així NH_3, que produeix la formació d'urea (56) i afavoreix l'excreció renal (38).

Diversos estudis en models animals i en humans mostren que la glutamina pot tenir accions antifatiga a través de la reducció del dany muscular provocat per l'exercici intens. Així, en un estudi realitzat amb rates sotmeses a exercici exhaustiu, s'ha demostrat que la suplementació amb glutamina durant 21 dies redueix la C plasmàtica de CK i LDH, que són marcadors de dany muscular. Un dels mecanismes proposats per explicar l'efecte protector és que l'aminoàcid s'absorbeix mitjançant un mecanisme de transport sodi depenent, s'incrementa la C sòdica intracel·lular i promou la retenció d'aigua. Això permet a les cèl·lules mantenir-se hidratades i incrementar la resistència a lesions (38).

També s'han realitzat estudis sobre el potencial antifatiga de la glutamina en esportistes. Així, en un estudi en el qual es va comparar la suplementació de glutamina amb una substància placebo en atletes d'elit, es va demostrar que la glutamina redueix els nivells plasmàtics de CK. Un altre estudi va demostrar que la ingesta amb carbohidrats incrementa el temps i la distància assolits en futbolistes, i disminueix la taxa d'esforç percebut (38).

La pèrdua de fluids i electròlits durant l'exercici a través de la suor pot afectar l'impuls nerviós, la contracció de les fibres musculars i la permeabilitat cel·lular (58). S'ha suggerit que la glutamina pot incrementar l'absorció de fluids a l'intestí, i que en combinació amb L-alanina es potencia aquest efecte, ja que la seva absorció intestinal és més eficient. A més, l'estructura de dipèptid és més estable en forma de suplements alimentaris (38).

La glutamina també intervé en la regulació de l'equilibri proteic corporal. Hi ha evidència de que en condicions catabòliques, com després d'una cirurgia, la reserva intramuscular d'aquest aminoàcid és menor. En canvi, durant un estat anabòlic, la reserva és major. A més, és un substrat per la síntesi, per la qual cosa ajuda a la formació de proteïna muscular i a la prevenció del catabolisme proteic (57).

La presa de dosis d'entre 20-30 g de glutamina ha demostrat ser ben tolerada, sense causar efectes adversos en humans (38). Pel contrari, dosis més elevades poden incrementar els nivells plasmàtics d'amoníac, produint efectes perjudicials (55).

4.2.4 Aminoàcids de cadena ramificada (BCAA)

Els aminoàcids de cadena ramificada (BCAA) són la leucina, la valina i la isoleucina. Aquests pertanyen al grup dels 9 AAE, ja que no es sintetitzen en quantitats significatives fisiològicament, i s'han d'ingerir a través de la dieta.

En l'estat postprandial després d'ingerir un àpat que conté proteïna, els AAE necessaris per a la síntesi de proteïnes musculars deriven de la digestió. En canvi, en situacions de postabsorció, els nivells d'AAE disminueixen per sota dels nivells postprandials. Com a resultat, el múscul allibera AAE provinent de la proteïna muscular al plasma, per garantir la seva disponibilitat continuada a altres teixits. Estudis que analitzen el consum de suplements de BCAA en exercici de força conclouen que tenen efecte anabòlic en el metabolisme de proteïnes, tant incrementant la taxa de síntesi com disminuint la degradació, degut a la major disponibilitat d'aminoàcids (59).

Addicionalment, s'ha demostrat que la recuperació postexercici és major quan es consumeixen suplements de BCAA en comparació amb la recuperació sense suplementació, degut a la disminució de CK (60). A més, evita el dany muscular induït per l'exercici, associat a la tensió mecànica i els processos inflamatoris (61). Per contra, no s'han demostrat efectes sobre el dolor muscular o la LDH (60).

Un estudi que va estudiar l'efecte de la ingesta de BCAA en combinació amb una dieta proteica va demostrar que l'addició de la proteïna indueix la resposta anabòlica del múscul. Això és degut a que la proteïna de la dieta proporciona els AAE necessaris per a la síntesi muscular (59).

L'exercici físic promou la degradació de BCAA i, a més, també incrementa la síntesi de proteïna muscular. Per tant, es conclou que després de l'exercici els requisits de BCAA són majors, i la seva suplementació aporta beneficis. El mecanisme responsable dels efectes protectors dels BCAA sobre el dany muscular induït per exercici no es coneix. Es suposa que l'estimulació de la síntesi de proteïna per part de la leucina i la supressió de la degradació de proteïna muscular pels BCAA són els factors responsables. No s'han reportat efectes tòxics en una pauta de 2,5 g/kg pes corporal durant 3 mesos o 1,25 g/kg pes durant 1 any (62).

5. Discussió

Les principals raons dels atletes per utilitzar substàncies ergogèniques són millorar el seu rendiment esportiu, o bé millorar l'aparença física. Al contrari del que es pensa, molts dels usuaris de substàncies prohibides són atletes que practiquen esport de forma recreacional, amb l'objectiu de lluir més prims i musculosos (28). D'altra banda, el consum de suplements alimentaris s'utilitza amb la finalitat de corregir deficiències nutricionals, per millorar el subministrament d'energia i nutrients, o per millorar el rendiment i la recuperació després de l'exercici (3). En els casos d'ús de substàncies en l'àmbit de dopatge, la testosterona, la GH i l'EPO s'utilitzen a dosis suprafisiològiques per maximitzar els efectes que tenen de manera fisiològica a l'organisme. Això resulta en l'aparició d'una gran llista d'efectes secundaris que afecten diversos òrgans del cos, i suposa un perill per a la salut de l'esportista, a més de problemes ètics en situacions de competició. Més greu encara és el fet que esportistes no professionals les utilitzin, posant en risc la seva salut sense tenir coneixement sobre com poden afectar al cos.

L'adquisició d'aquestes substàncies es duu a terme en plataformes en línia, pel la qual cosa es pot considerar un problema de salut pública (63). Donat que aquestes substàncies són fàrmacs que s'utilitzen per tractar patologies hormonals, també es poden adquirir a les farmàcies comunitàries, però es requereix recepta mèdica. En el cas de la testosterona, es comercialitza sota diferents marques, en presentacions de solució injectable. El mateix passa amb la GH, ja que es poden aconseguir presentacions que contenen el principi actiu somatropina en forma de pols i dissolvent per injectar. Finalment, l'EPO recombinant també es dispensa en forma de xeringues precarregades. La venda d'aquests medicaments en oficines de farmàcia pot potenciar l'ús de receptes mèdiques falses per aconseguir-les. Des del meu punt de vista, penso que aquests medicaments haurien d'estar controlats de manera més rigorosa. Una forma de realitzar un control estricte pot ser haver de conservar les receptes d'aquests medicaments durant un llarg període de temps a la farmàcia, tal com s'aplica a medicaments estupefaents o psicòtrops. També penso que s'haurien de dispensar tenint un control tant de la persona que adquireix el medicament com del pacient que se l'administrarà. Això pot permetre tenir un major rastreig de l'ús d'aquestes substàncies i evitar el seu ús indegut.

En referència als suplements alimentaris, estan fàcilment a l'abast tant d'atletes professionals com no professionals. Respecte als resultats obtinguts en la recerca realitzada en aquest treball, s'ha observat que aquestes substàncies produeixen efectes beneficiosos

per la millora del rendiment esportiu, sempre que les prenguin persones sanes, i en la dosi recomanada. Avui dia hi ha molta informació fàcilment accessible que ens permet conèixer les propietats, beneficis i perjudicis de prendre determinats suplements. Això pot ser un aspecte positiu per saber què podem prendre i el que ens pot aportar. Tot i això, el fàcil accés pot portar a l'autoadministració de substàncies sense conèixer realment les necessitats de l'organisme, el que pot portar a consumir dosis superiors a les requerides. A més, a internet es pot trobar informació incorrecta o falsa, i els consumidors sovint no tenen eines per diferenciar-la de fonts fiables i de qualitat.

Encara que molts dels suplements no produeixin efectes negatius sobre la salut, és convenient consultar a professionals com nutricionistes o farmacèutics per assegurar que s'està prenent la quantitat adequada a les necessitats. En la nostra professió com a farmacèutics i farmacèutiques, estem en una posició en la qual podem aconsellar i advertir als pacients sobre l'ús de suplements. Penso que hem de donar importància a informar sobre els seus efectes, ja que són substàncies que es poden adquirir tant a la farmàcia com per altres vies com internet. Trobo rellevant conscienciar la població sobre la importància d'informar-se i consultar a professionals. D'aquesta forma, podem aconseguir que els clients tinguin predisposició a adquirir aquestes substàncies a la farmàcia a canvi de rebre un bon consell personalitzat. Això pot millorar l'ús per part dels pacients i, en conseqüència, potenciar els efectes beneficiosos i evitar els perjudicials, a més de donar prestigi al consell farmacèutic.

6. Conclusions

- L'ús de testosterona exògena intramuscular a dosis suprafisiològiques promou la hipertròfia muscular i la resistència, a causa de les seves funcions anabòliques i ergogèniques. El seu ús produeix efectes adversos com acne, eritrocitosi, i infertilitat. També afecta a òrgans com el fetge, el cor i els ronyons. La seva detecció es realitza mitjançant un test sanguini on es compara la C de testosterona respecte a la d'epitestosterona.

- La rhGH té efectes anabòlics i produeix un increment de la massa muscular i la lipòlisi. No obstant això, no s'ha demostrat una millora en la força, la resistència i la potència muscular. El seu ús en conjunt amb testosterona proporciona millors resultats. Aquesta substància produeix efectes perjudicials sobre diferents òrgans, destacant la possibilitat que indueixi resistència a la insulina i T2DM. La seva detecció es pot realitzar amb un test que identifica les diferents isoformes en sang i compara la quantitat respectivament, o bé mitjançant biomarcadors.

- La rEPO produeix un increment dels eritròcits en sang, el que incrementa el subministrament d'oxigen al múscul esquelètic i la resistència física. Aquest fet pot incrementar la pressió arterial, el risc de trombosi i causar problemes cardiovasculars. Es pot detectar amb proves bioquímiques i hematològiques.

- L'ús de suplements de proteïna permet obtenir un balanç net de proteïna positiu, el que afavoreix la síntesi de massa muscular i la recuperació postexercici. Aquests beneficis s'observen quan es combina amb exercici de força que estimuli la hipertròfia. La seva ingesta és segura en població sana, però es desaconsella en pacients amb una situació renal compromesa.

- La suplementació amb creatina demostra ser efectiva per incrementar el subministrament d'energia muscular, i beneficiós en exercicis d'alta intensitat repetits en períodes curts. També afavoreix la recuperació muscular i alenteix l'aparició de fatiga, sobretot quan s'ingereix conjuntament amb carbohidrats i proteïnes. El seu ús és segur en persones sanes, però no es recomana en persones amb malalties renals o juntament amb substàncies nefrotòxiques.

- Els suplements de glutamina incrementen les reserves de glucogen muscular i en conseqüència, d'energia disponible. A més disminueixen l'acumulació d'amoni en el múscul, el que retarda l'aparició de fatiga. Potencia l'anabolisme muscular i preveu el catabolisme, i també millora la condició muscular a l'incrementar l'absorció de fluids i electròlits a l'intestí. L'ús no suposa efectes perjudicials, però es recomana la supervisió d'un nutricionista per assegurar la correcta dosificació.

- Els suplements de BCAA incrementen la taxa de síntesi de proteïnes pel seu efecte anabòlic, i milloren la recuperació postexercici per la disminució de dany muscular. Els efectes es veuen afavorits quan es combina el suplement amb una dieta rica en proteïnes. No s'han demostrat efectes negatius a les dosis establertes.

7. Bibliografia

1. Ejecutivo, D., & Operativa, G. (s. f.). *Complementos alimenticios*. Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. [citat 6 abril 2024], de https://www.efsa.europa.eu/es/topics/topic/food-supplements

2. Bestwick-Stevenson, T., Toone, R., Neupert, E., Edwards, K., & Kluzek, S. (2022). Assessment of fatigue and recovery in sport: Narrative review. *International Journal of Sports Medicine*, *43*(14), 1151-1162. https://doi.org/10.1055/a-1834-7177

3. Maughan, R. J., Burke, L. M., Dvorak, J., Larson-Meyer, D. E., Peeling, P., Phillips, S. M., Rawson, E. S., Walsh, N. P., Garthe, I., Geyer, H., Meeusen, R., van Loon, L. J. C., Shirreffs, S. M., Spriet, L. L., Stuart, M., Vernec, A., Currell, K., Ali, V. M., Budgett, R. G., … Engebretsen, L. (2018). IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *British Journal of Sports Medicine*, *52*(7), 439-455. https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027

4. García-Arnés, J. A., & García-Casares, N. (2022). Doping and sports endocrinology: anabolic-androgenic steroids. *Revista Clinica Espanola*, *222*(10), 612-620. https://doi.org/10.1016/j.rceng.2022.09.003

5. *Athlete biological passport*. (s. f.). World Anti Doping Agency. [citat 28 maig 2024], de https://www.wada-ama.org/en/athlete-biological-passport

6. Brisebois, M., Kramer, S., Lindsay, K. G., Wu, C.-T., & Kamla, J. (2022). Dietary practices and supplement use among CrossFit® participants. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *19*(1), 316-335. https://doi.org/10.1080/15502783.2022.2086016

7. Ntoumanis, N., Ng, J. Y. Y., Barkoukis, V., & Backhouse, S. (2014). Personal and psychosocial predictors of doping use in physical activity settings: a meta-analysis. *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*, *44*(11), 1603-1624. https://doi.org/10.1007/s40279-014-0240-4

8. Mudrak, J., Slepicka, P., & Slepickova, I. (2018). Sport motivation and doping in adolescent athletes. *PloS One*, *13*(10), e0205222. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205222

9. Savino, G., Valenti, L., D'Alisera, R., Pinelli, M., Persi, Y., Trenti, T., & WDPP, Working Group Doping Prevention Project. (2019). Dietary supplements, drugs and doping in the sport society. *Annali Di Igiene: Medicina Preventiva e Di Comunita*, *31*(6), 548-555. https://doi.org/10.7416/ai.2019.2315

10. *¿Qué es el dopaje?* (s. f.). Gob.es. [citat 29 març 2024], de https://celad.educacionyfp.gob.es/control-dopaje/que-es-el-dopaje.html

11. (S. f.). Wada-ama.org. [citat 17 abril 2024], de https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2023-11/2024list_final_sp_28_nov_2023.pdf

12. Bond, P., Smit, D. L., & de Ronde, W. (2022). Anabolic-androgenic steroids: How do they work and what are the risks? *Frontiers in Endocrinology*, *13*, 1059473. https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1059473

13. World Anti-Doping Agency. (s. f.). *2022 Anti-Doping Testing Figures*. Wada-ama.org. [citat 28 abril 2024], de https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2024-04/2022_anti-doping_testing_figures_en.pdf

14. Grinspon, R. P., Bergadá, I., & Rey, R. A. (2020). Male hypogonadism and disorders of Sex Development. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 211. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00211

15. Kraemer, W. J., Ratamess, N. A., Hymer, W. C., Nindl, B. C., & Fragala, M. S. (2020). Growth hormone(s), testosterone, insulin-like growth factors, and cortisol: Roles and integration for cellular development and growth with exercise. *Frontiers in Endocrinology*, *11*, 33. https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00033

16. Filho, P., Gomes Pea De, S., Forte, C., Lima, G. A., Júnior, S., Da, G. B., & Meneses, G. C. (2020). Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: Be aware! *Nefrol Engl Ed. 1 gener*, *40*(1), 26-31.

17. Watson, C. J., Stone, G. L., Overbeek, D. L., Chiba, T., & Burns, M. M. (2022). Performance-enhancing drugs and the Olympics. *Journal of Internal Medicine*, *291*(2), 181-196. https://doi.org/10.1111/joim.13431

18. Bidlingmaier, M., & Strasburger, C. J. (2009). Growth Hormone. En *Handbook of Experimental Pharmacology* (pp. 187-200). Springer Berlin Heidelberg.

19. Blum, W. F., Alherbish, A., Alsagheir, A., El Awwa, A., Kaplan, W., Koledova, E., & Savage, M. O. (2018). The growth hormone–insulin-like growth factor-I axis in the diagnosis and treatment of growth disorders. *Endocrine connections*, *7*(6), R212-R222. https://doi.org/10.1530/ec-18-0099

20. Anderson, L. J., Tamayose, J. M., & Garcia, J. M. (2018). Use of growth hormone, IGF-I, and insulin for anabolic purpose: Pharmacological basis, methods of detection, and adverse effects. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *464*, 65-74. https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.06.010

21. Kraemer, W. J., Ratamess, N. A., & Nindl, B. C. (2017). Recovery responses of testosterone, growth hormone, and IGF-1 after resistance exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *122*(3), 549-558. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00599.2016

22. Yuan, J., Yin, Z., Tao, K., Wang, G., & Gao, J. (2017). Function of insulin-like growth factor 1 receptor in cancer resistance to chemotherapy (Review). *Oncology letters*. https://doi.org/10.3892/ol.2017.7276

23. Handelsman, D. J. (2020). *Performance Enhancing Hormone Doping in Sport*. MDText.com.

24. Li, X., & Sun, K. (2018). Regulation of lipolysis in adipose tissue and clinical significance. En *Advances in Experimental Medicine and Biology* (pp. 199-210). Springer Singapore.

25. Widdowson, W. M., Healy, M.-L., Sönksen, P. H., & Gibney, J. (2009). The physiology of growth hormone and sport. *Growth Hormone & IGF Research: Official Journal of the Growth Hormone Research Society and the International IGF Research Society*, *19*(4), 308-319. https://doi.org/10.1016/j.ghir.2009.04.023

26. Brooks, A. J., & Waters, M. J. (2010). The growth hormone receptor: mechanism of activation and clinical implications. *Nature Reviews. Endocrinology*, *6*(9), 515-525. https://doi.org/10.1038/nrendo.2010.123

27. Siebert, D. M., & Rao, A. L. (2018). The use and abuse of human growth hormone in sports. *Sports Health*, *10*(5), 419-426. https://doi.org/10.1177/1941738118782688

28. Pope, H. G., Jr, Wood, R. I., Rogol, A., Nyberg, F., Bowers, L., & Bhasin, S. (2014). Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocrine Reviews*, *35*(3), 341-375. https://doi.org/10.1210/er.2013-1058

29. Lanfranco, F., Ghigo, E., & Strasburger, C. J. (2016). *Williams Textbook of Endocrinology*. Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-29738-7.00026-5

30. Birzniece, V., Nelson, A. E., & Ho, K. K. Y. (2010). Growth hormone administration: is it safe and effective for athletic performance. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, *39*(1), 11-23, vii. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2009.10.007

31. Jelkmann, W. (2007). Erythropoietin after a century of research: younger than ever. *European Journal of Haematology*, *78*(3), 183-205. https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00818.x

32. Bachmann, J., Raue, A., Schilling, M., Böhm, M. E., Kreutz, C., Kaschek, D., Busch, H., Gretz, N., Lehmann, W. D., Timmer, J., & Klingmüller, U. (2011). Division of labor by dual feedback regulators controls JAK2/STAT5 signaling over broad ligand range. *Molecular Systems Biology*, *7*(1), 516. https://doi.org/10.1038/msb.2011.50

33. Weiss, M. J. (2003). New insights into erythropoietin and epoetin Alfa: Mechanisms of action, target tissues, and clinical applications. *The Oncologist*, *8*(90003), 18-29. https://doi.org/10.1634/theoncologist.8-2004-18

34. Sakaguchi, Y., Hamano, T., Wada, A., & Masakane, I. (2019). Types of erythropoietin-stimulating agents and mortality among patients undergoing hemodialysis. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, *30*(6), 1037-1048. https://doi.org/10.1681/ASN.2018101007

35. Bento, C., McMullin, M. F., Percy, M., & Cario, H. (2016). *Primary Familial and Congenital Polycythemia*. University of Washington, Seattle.

36. *Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición*. (s. f.). Gob.es. [citat 29 març 2024], de https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/para_el_consumidor/ampliacion/complementos_alimenticios.htm

37. West, D. W. D., Abou Sawan, S., Mazzulla, M., Williamson, E., & Moore, D. R. (2017). Whey protein supplementation enhances whole body protein metabolism and performance recovery after resistance exercise: A double-blind crossover study. *Nutrients*, *9*(7). https://doi.org/10.3390/nu9070735

38. Coqueiro, A. Y., Rogero, M. M., & Tirapegui, J. (2019). Glutamine as an anti-fatigue amino acid in sports nutrition. *Nutrients*, *11*(4), 863. https://doi.org/10.3390/nu11040863

39. Arenas Jiménez, M. D. (2019). Cuando el deporte deja de ser salud: dietas, suplementos y sustancias para aumentar el rendimiento y su relación con el riñón. *Nefrologia: publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*, *39*(3), 223-226. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.10.004

40. Tipton, K. D. (2011). Efficacy and consequences of very-high-protein diets for athletes and exercisers. *The Proceedings of the Nutrition Society*, *70*(2), 205-214. https://doi.org/10.1017/S0029665111000024

41. Jäger, R., Kerksick, C. M., Campbell, B. I., Cribb, P. J., Wells, S. D., Skwiat, T. M., Purpura, M., Ziegenfuss, T. N., Ferrando, A. A., Arent, S. M., Smith-Ryan, A. E., Stout, J. R., Arciero, P. J., Ormsbee, M. J., Taylor, L. W., Wilborn, C. D., Kalman, D. S., Kreider, R. B., Willoughby, D. S., … Antonio, J. (2017).

International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*(1), 20. https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8

42. Antonio, J., Ellerbroek, A., Silver, T., Orris, S., Scheiner, M., Gonzalez, A., & Peacock, C. A. (2015). A high protein diet (3.4 g/kg/d) combined with a heavy resistance training program improves body composition in healthy trained men and women – a follow-up investigation. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *12*(1). https://doi.org/10.1186/s12970-015-0100-0

43. Tidmas, V., Brazier, J., Hawkins, J., Forbes, S. C., Bottoms, L., & Farrington, K. (2022). Nutritional and non-nutritional strategies in bodybuilding: Impact on kidney function. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *19*(7), 4288. https://doi.org/10.3390/ijerph19074288

44. Wax, B., Kerksick, C. M., Jagim, A. R., Mayo, J. J., Lyons, B. C., & Kreider, R. B. (2021). Creatine for exercise and sports performance, with recovery considerations for healthy populations. *Nutrients*, *13*(6), 1915. https://doi.org/10.3390/nu13061915

45. Kreider, R. B., & Stout, J. R. (2021). Creatine in health and disease. *Nutrients*, *13*(2), 447. https://doi.org/10.3390/nu13020447

46. Vega, J., & Huidobro E, J. P. (2019). Effects of creatine supplementation on renal function. *Revista medica de Chile*, *147*(5), 628-633. https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000500628

47. Vicente-Salar, N., Fuster-Muñoz, E., & Martínez-Rodríguez, A. (2022). Nutritional ergogenic aids in combat sports: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, *14*(13), 2588. https://doi.org/10.3390/nu14132588

48. Santesteban Moriones, V., & Ibáñez Santos, J. (2017). Ayudas ergogénicas en el deporte. *Nutricion hospitalaria: organo oficial de la Sociedad Espanola de Nutricion Parenteral y Enteral*, *34*(1), 204. https://doi.org/10.20960/nh.997

49. Roschel, H., Gualano, B., Ostojic, S. M., & Rawson, E. S. (2021). Creatine supplementation and brain health. *Nutrients*, *13*(2), 586. https://doi.org/10.3390/nu13020586

50. Solis, M. Y., Artioli, G. G., & Gualano, B. (2021). Potential of creatine in glucose management and diabetes. *Nutrients*, *13*(2), 570. https://doi.org/10.3390/nu13020570

51. Steenge, G. R., Lambourne, J., Casey, A., Macdonald, I. A., & Greenhaff, P. L. (1998). Stimulatory effect of insulin on creatine accumulation in human skeletal

muscle. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, *275*(6), E974-E979. https://doi.org/10.1152/ajpendo.1998.275.6.E974

52. Arazi, H., Eghbali, E., & Suzuki, K. (2021). Creatine supplementation, physical exercise and oxidative stress markers: A review of the mechanisms and effectiveness. *Nutrients*, *13*(3), 869. https://doi.org/10.3390/nu13030869

53. Antonio, J., Candow, D. G., Forbes, S. C., Gualano, B., Jagim, A. R., Kreider, R. B., Rawson, E. S., Smith-Ryan, A. E., VanDusseldorp, T. A., Willoughby, D. S., & Ziegenfuss, T. N. (2021). Common questions and misconceptions about creatine supplementation: what does the scientific evidence really show? *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *18*(1), 13. https://doi.org/10.1186/s12970-021-00412-w

54. Jagim, A. R., Stecker, R. A., Harty, P. S., Erickson, J. L., & Kerksick, C. M. (2018). Safety of creatine supplementation in active adolescents and youth: A brief review. *Frontiers in Nutrition*, *5*, 115. https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00115

55. Gleeson, M. (2008). Dosing and Efficacy of Glutamine Supplementation in Human Exercise and Sport Training12. *J Nutr. 1 octubre*, *138*(10), 2045S-2049S.

56. Cruzat, V., Macedo Rogero, M., Noel Keane, K., Curi, R., & Newsholme, P. (2018). Glutamine: Metabolism and immune function, supplementation and clinical translation. *Nutrients*, *10*(11), 1564. https://doi.org/10.3390/nu10111564

57. Bowtell, J. L., Gelly, K., Jackman, M. L., Patel, A., Simeoni, M., & Rennie, M. J. (1999). Effect of oral glutamine on whole body carbohydrate storage during recovery from exhaustive exercise. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *86*(6), 1770-1777. https://doi.org/10.1152/jappl.1999.86.6.1770

58. McCormack, W. P., Hoffman, J. R., Pruna, G. J., Jajtner, A. R., Townsend, J. R., Stout, J. R., Fragala, M. S., & Fukuda, D. H. (2015). Effects of l-alanyl-l-glutamine ingestion on one-hour run performance. *Journal of the American College of Nutrition*, *34*(6), 488-496. https://doi.org/10.1080/07315724.2015.1009193

59. Wolfe, R. R. (2017). Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, *14*(1). https://doi.org/10.1186/s12970-017-0184-9

60. Rahimi, M. H., Shab-Bidar, S., Mollahosseini, M., & Djafarian, K. (2017). Branched-chain amino acid supplementation and exercise-induced muscle damage in exercise recovery: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, *42*, 30-36. https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.05.005

61. Fouré, A., & Bendahan, D. (2017). Is branched-chain amino acids supplementation an efficient nutritional strategy to alleviate skeletal muscle damage? A systematic review. *Nutrients*, *9*(10), 1047. https://doi.org/10.3390/nu9101047

62. Shimomura, Y., Murakami, T., Nakai, N., Nagasaki, M., & Harris, R. A. (2004). Exercise Promotes BCAA Catabolism: Effects of BCAA Supplementation on Skeletal Muscle during Exercise1. *J Nutr. 1 juny*, *134*(6), 1583S-1587S.

63. Albano, G. D., Amico, F., Cocimano, G., Liberto, A., Maglietta, F., Esposito, M., Rosi, G. L., Di Nunno, N., Salerno, M., & Montana, A. (2021). Adverse effects of anabolic-androgenic steroids: A literature review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *9*(1), 97. https://doi.org/10.3390/healthcare9010097