

A influência do Whey protein e da creatina na sarcopenia

The influence of whey protein and creatine on sarcopenia

Maria Eduarda Tibães de Lima

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2440-0417>

Estudante do Curso de Medicina da Universidade Paulista Unip, Campinas, São Paulo, Brasil

Victor Augusto dos Santos Perez

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0198-3472>

Estudante do Curso de Medicina da Universidade Paulista Unip, Campinas, São Paulo, Brasil

Luciana Pietro

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8511-2196>

Bióloga, Doutora em Ciências Biomédicas, docente da Universidade Paulista Unip, Campinas, São Paulo, Brasil

RESUMO

Introdução: A prevalência de incapacidade e dependência funcional é maior em idosos e está intimamente associada à redução da massa muscular, que ocorre, inclusive, em indivíduos saudáveis. A sarcopenia decorre da interação complexa de distúrbios da inervação, diminuição de hormônios, aumento de mediadores inflamatórios e alterações da ingestão proteico-calórica durante o envelhecimento. A perda de massa e força muscular reduz a mobilidade e aumenta a dependência, gerando impactos econômicos e sociais, especialmente quando associada à fragilidade. Entre as estratégias preventivas e terapêuticas, destaca-se a suplementação com whey protein e creatina, que tem demonstrado resultados positivos na preservação da massa muscular. **Objetivo:** Investigar o impacto do suplemento de whey protein e creatina na prevenção e tratamento da sarcopenia em idosos. **Métodos:** Realizou-se uma revisão de literatura de caráter descritivo e metodologia integrativa sobre as descobertas recentes do uso de suplementos como a creatina e Whey protein na prevenção da sarcopenia em artigos originais em inglês e português. **Resultados:** Os estudos revisados indicam que a ingestão proteica ideal para idosos varia entre 1,0 e 1,4 g/kg/dia, com destaque para proteínas de alto valor biológico, ricas em aminoácidos essenciais, especialmente leucina, capaz de ativar a via mTORC1 e estimular a síntese proteica. A creatina atua no fornecimento de energia (ATP) para os músculos, aumentando a disponibilidade de fosfocreatina, melhorando a força e recuperação muscular, estimulando a síntese proteica e a retenção hídrica intracelular. Evidências apontam que, quando associada ao treinamento resistido, a suplementação combinada promove ganhos superiores de massa magra (até +1,21 kg) e força muscular em comparação ao uso isolado. **Conclusão:** Conclui-se que a combinação de whey protein e creatina, integrada a exercícios de resistência, é eficaz e segura na prevenção e tratamento da sarcopenia, contribuindo para a manutenção da funcionalidade e qualidade de vida de idosos.

Palavras- chave: Whey protein, Creatina, Sarcopenia, Suplementação.

ABSTRACT

Introduction: The prevalence of disability and functional dependence is higher in older adults and is closely associated with a reduction in muscle mass, which occurs even in healthy individuals. Sarcopenia results from the complex interaction of innervation disorders, decreased hormones, increased inflammatory mediators, and changes in protein-calorie intake during aging. The loss of muscle mass and strength reduces mobility and increases dependence, generating economic and social impacts, especially when associated with frailty. Among preventive and therapeutic strategies, supplementation with whey protein and creatine stands out, demonstrating positive results in preserving muscle mass. **Objective:** To investigate the impact of whey protein and creatine supplementation in the prevention and treatment of sarcopenia in older adults. **Methods:** A descriptive literature review with an integrative methodology was conducted on recent findings regarding the use of supplements such as creatine and whey protein in the prevention of sarcopenia, using original articles in English and Portuguese. **Results:** The reviewed studies indicate that the ideal protein intake for older adults ranges from 1.0 to 1.4 g/kg/day, with emphasis on high biological value proteins, rich in essential amino acids, especially leucine, capable of activating the mTORC1 pathway and stimulating protein synthesis. Creatine acts in supplying energy (ATP) to the muscles, increasing the availability of phosphocreatine, improving strength and muscle recovery, stimulating protein synthesis and intracellular water retention. Evidence suggests that, when associated with resistance training, combined supplementation promotes superior gains in lean mass (up to +1.21 kg) and muscle strength compared to isolated use. **Conclusion:** It is concluded that the combination of whey protein and creatine, integrated with resistance exercises, is effective and safe in the prevention and treatment of sarcopenia, contributing to the maintenance of functionality and quality of life in older adults.

Keywords: Whey protein, Creatine, Sarcopenia, Supplementation.

INTRODUÇÃO

O termo sarcopenia traduz a perda progressiva e generalizada da musculatura esquelética, a qual está fisiologicamente associada ao processo de envelhecimento humano (1).

Com o aumento da expectativa de vida em todo o mundo, a sarcopenia tornou-se uma preocupação de saúde pública devido as consequências negativas na qualidade de vida dos idosos, uma vez que, dentre os fatores de risco, observa-se envelhecimento, gênero, nível de atividade física e padrões alimentares. Embora seu desenvolvimento seja multifatorial, fatores como diminuição na ingestão de proteínas e aminoácidos, desequilíbrios hormonais e processos inflamatórios também têm sido implicados (1).

Associado a isso, verifica-se a relação da sarcopenia com condições comórbidas significativas, como obesidade, osteoporose, *diabetes mellitus* tipo 2 e resistência à insulina (2). Essas condições, agudas e/ou crônicas, podem resultar em menor nível de atividade física, frequentemente associado a períodos prolongados de imobilidade, enquanto a liberação de citocinas pró-inflamatórias desempenha um papel crucial na ativação de mecanismos de degradação muscular, de modo que, indivíduos com um estilo de vida ativo tendem a preservar maior massa magra e força muscular ao longo do envelhecimento (3).

Em termos moleculares, a sarcopenia está associada a um desequilíbrio entre a degradação e a síntese de proteínas musculares, favorecendo a perda proteica (4-5). Além disso, evidências indicam que a redução no número de fibras musculares ocorre simultaneamente a uma diminuição no número de neurônios motores, fator chave no comprometimento da força muscular. Contudo, ainda não está claramente definido em humanos se a perda de neurônios motores é uma causa primária ou uma consequência dos déficits observados nas fibras musculares (6).

Diante desse cenário, estratégias nutricionais e farmacológicas têm sido investigadas como potenciais abordagens para prevenir ou retardar a progressão da sarcopenia, visando manter a saúde muscular e funcional em idosos. E neste sentido, o uso de suplementos como o Whey protein e a creatina se destacam pelo fato do *whey protein* ser uma fonte de proteína de alta qualidade derivada do soro do leite reconhecida por sua rápida absorção e perfil de aminoácidos adequado para a síntese proteica muscular, enquanto a creatina, um composto naturalmente encontrado nos músculos, tem sido associada ao aumento da força e da massa muscular, além de melhorar a capacidade de regeneração muscular em diversas condições clínicas (7).

Embora estudos prévios tenham investigado separadamente os efeitos do *Whey protein* e da creatina na saúde muscular de idosos, há uma lacuna no conhecimento sobre o potencial sinérgico desses suplementos na prevenção e tratamento da sarcopenia, o qual acreditamos ser extremamente benéfico para a saúde muscular dos idosos, desde que em doses adequadas. Portanto, o presente estudo visou investigar a influência combinada do *Whey protein* e da creatina no combate à sarcopenia em idosos, fornecendo insights importantes para o desenvolvimento de estratégias eficazes de intervenção nutricional nesta população vulnerável.

Através de uma abordagem multidisciplinar, integrando conhecimentos da medicina, nutrição e ciências do exercício, este estudo buscou contribuir para a compreensão dos mecanismos subjacentes à sarcopenia e fornecer evidências científicas robustas para embasar intervenções clínicas e políticas de saúde voltadas à promoção do envelhecimento saudável e da qualidade de vida em idosos.

Desenvolvimento

2.1 Síntese proteica muscular

A síntese e a degradação de proteínas são mecanismos intrinsecamente conectados. A maioria das vias moleculares envolvidas atua regulando ambos os processos de maneira simultânea; assim, quando ocorre a indução da síntese proteica, a degradação tende a ser inibida, e vice-versa. Entretanto, esse controle aparenta funcionar como um mecanismo compensatório, visando restringir o consumo energético necessário para a produção de novas proteínas em situações catabólicas (8).

Hormônios anabólicos, determinados compostos nutricionais e a atividade muscular atuam como efetores positivos das tirosina-quinases receptoras e da via fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K/Akt) (9). Essa rota metabólica promove a síntese de proteínas musculares ao ativar o complexo 1 do alvo mecanístico da rapamicina (mTORC1), além de suprimir vias catabólicas por meio da fosforilação dos fatores de transcrição da família forkhead (Fox-O). O mTORC1 é amplamente reconhecido como um regulador central na manutenção da massa muscular esquelética, estimulando a síntese proteica necessária para o

METODOLOGIA

Realizou-se uma revisão bibliográfica, com o objetivo de analisar e sintetizar as evidências científicas disponíveis sobre os efeitos do *Whey protein* e da creatina na prevenção e tratamento da sarcopenia (fig.2).

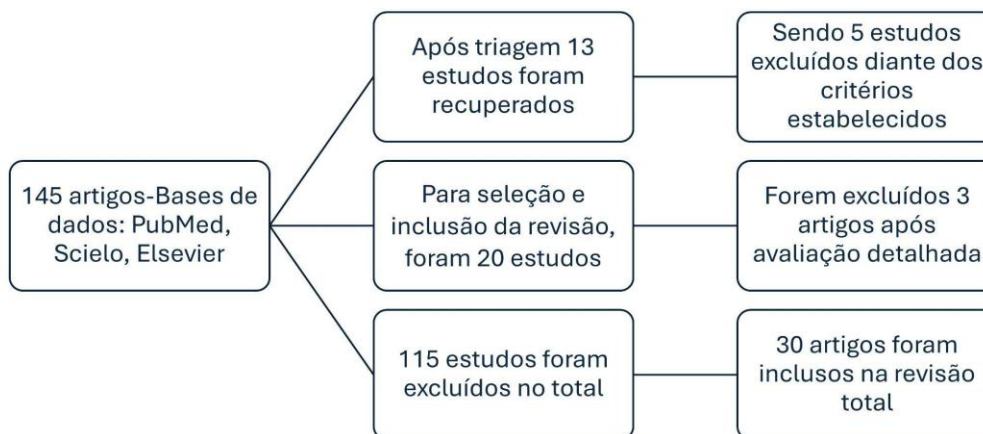
A revisão foi guiada pela seguinte questão central: "Quais são os efeitos do *Whey protein* e da creatina na sarcopenia, considerando aspectos relacionados à massa muscular, força e funcionalidade".

A busca foi realizada nas bases de dados *PubMed*, *SciELO*, *Elsevier*, priorizando artigos publicados principalmente nos últimos 10 anos, entre 2014 a 2024, usando-se os seguintes descritores: "sarcopenia", "*Whey protein*", "creatina", "massa muscular", "suplementação nutricional", combinados por operadores booleanos ("AND" e "OR").

Dentre os critérios de inclusão, foram considerados estudos em inglês e português, de trabalhos que avaliaram diretamente os efeitos do *Whey protein* e creatina na sarcopenia na população idosa, considerando idade média de 65 anos, enquanto os critérios de exclusão envolvem artigos que não abordam os suplementos analisados, cujo foco seja em população com doenças não relacionadas a sarcopenia, e que não apresentem metodologia clara ou dados quantitativos.

Por tratar-se de uma revisão bibliográfica, este estudo não envolveu seres humanos diretamente e, portanto, está dispensado de aprovação por comitê de ética.

Figura 2. Fluxograma dos estudos selecionados para revisão



Fonte: elaborados pelos autores (2025).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O envelhecimento está ligado ao grupo de alterações do desenvolvimento que faz alterações profundas na composição corporal. Com a idade ocorre a diminuição da massa corporal magra, resultando em perdas da massa muscular esquelética, denominada "sarcopenia" (18), o qual é considerado um processo multifatorial associado à inatividade física, à diminuição de produção de hormônios e síntese de proteínas, interferindo na autonomia, bem-estar e na qualidade de vida dos idosos (18-19). Em adição, observa-se o agravamento em situações que requerem repouso de curta duração em leito ou hospitalização, chegando a alcançar uma margem de redução da síntese proteica de 30%, juntamente com uma perda rápida e acentuada de massa muscular (7-20).

Visando esse comprometimento, especialistas recomendam adequações nutricionais para a população mais velha (> 65 anos), através do aumento na ingestão diária de proteínas de cerca de 1 a 1,4 g/kg/dia, principalmente em casos de doenças inflamatórias, com alta qualidade de soro de leite, contendo quantidades significativas de aminoácidos essenciais, uma vez que, estes aminoácidos mostram efeitos importantes na síntese proteica, principalmente da Leucina (7).

Nos estudos analisados, observou-se que o uso contínuo e combinado do *Whey protein* e da creatina na prevenção e no tratamento da sarcopenia, associado ao treino resistido tem se mostrado satisfatório, trazendo benefícios significativos (20) como ganhos significativos de massa magra e força muscular em indivíduos acima de 55 anos (21).

Segundo estes estudos, verificou-se que em homens idosos saudáveis a ingestão de creatina de 0,1g/kg ou 8,3g/dia, associado a 0,3 g/kg de proteína do soro do leite ou 25 g/refeição e 3 dias por semana de treinamento de resistência, por um período de 10 semanas, resultou em maiores ganhos de massa magra livre de gordura (21).

De acordo com estes estudos, a combinação da creatina com treinamentos de resistência resultou em maiores ganhos de massa magra (+0,94kg), e quando combinada com *Whey protein*, a creatina demonstrou efeitos superiores na prevenção da massa muscular em comparação ao uso isolado do suplemento, com dosagens mais altas de creatina (>5g/dia) mostrando ganhos significativos de +1,21 kg, permitindo desse modo, o fortalecimento muscular em pacientes com o diagnóstico de sarcopenia (22).

Em outro estudo de revisão sistemática e meta-análise recente, realizada com indivíduos idosos de cerca de 50 anos que apresentam sobrepeso e obesidade, verificou-se que a ingestão de proteína igual ou superior a 1,0 g/kg/dia exerce um efeito protetor mais significativo contra a perda de massa magra do que consumos inferiores (23).

Dentre os fatores de risco modificáveis, a nutrição desempenha um papel essencial na prevenção e tratamento da sarcopenia, com destaque para o consumo adequado de proteínas e nutrientes que favoreçam a preservação da massa muscular (3).

Isso é comprovado por estudos que demonstram que os aminoácidos de cadeia ramificada (BCAAs), em particular a leucina, têm papel crucial no estímulo à síntese proteica muscular, atuando através da ativação da via mTORC1/2, embora o tecido muscular esquelético requeira todos os aminoácidos essenciais, e não apenas os BCAAs ou a leucina isoladamente (3). Nesse contexto, um número crescente de estudos indica que os aminoácidos essenciais podem contribuir para a extensão da vida saudável e prevenção de condições patológicas relacionadas ao déficit energético, como a sarcopenia (25), mediados pela biogênese mitocondrial e pela ativação dos sistemas antioxidantes (26).

Diante disso, o consumo de proteínas de alta qualidade é fundamental, mantendo a capacidade do tecido muscular esquelético de responder ao aumento dos níveis plasmáticos de aminoácidos essenciais, o que no caso dos idosos, deve ser feito com maior atenção, uma vez que, a ingestão proteica deve ser elevada para preservar a massa muscular e atender às exigências fisiológicas (27). De modo, que diversos estudos têm indicado a suplementação de creatina monohidratada, aliada a protocolos de treinamento de força, para melhorar a massa muscular e a funcionalidade em idosos (20-28).

Isso porque, esse efeito parece estar relacionado à otimização energética e mecânica das células (29), contribuindo para a redução da degradação proteica (30), aumento e ativação de células satélite e elevação na síntese de glicogênio (3). Além disso, os benefícios potenciais da creatina podem extrapolar o tecido musculoesquelético, com impactos positivos demonstrados no cérebro, coração, saúde vascular, sistema imunológico, além de aplicações em diabetes e câncer, entre outros (3).

Diante disso, a otimização da ingestão proteica é ideal para essa preservação muscular, ainda mais se utilizado fontes de proteína de alta qualidade como o *Whey protein*, que fornecem uma grande quantidade de aminoácidos essenciais para a síntese proteica. Associado a isso, a creatina também é uma ótima aliada, uma vez que é uma combinação de três aminoácidos (arginina, glicina e metionina) sintetizada no fígado e nos rins, sendo armazenada na forma de fosfocreatina nos músculos esqueléticos, onde desempenha funções de produção de energia para os músculos e também tendo papel de aumentar a síntese proteica e a retenção de água dentro do músculo esquelético, resultando em aumento de massa e força muscular (20).

CONCLUSÃO

Os resultados desta revisão, reforçam o potencial da suplementação do *Whey protein* nos efeitos positivos na síntese proteica através a via mTOR, e da creatina na melhoria da força muscular como aliados no manejo da sarcopenia, comprovando até o momento que a combinação dos suplementos influencia positivamente na melhora da saúde muscular, principalmente quando tem um exercício de resistência associado, promovendo aumentos mais expressivos na funcionalidade.

Entretanto, apesar de os achados sugerirem benefícios potenciais do consumo de *whey protein* e creatina na prevenção e no manejo da sarcopenia, este estudo apresenta algumas limitações inerentes ao seu delineamento. Por tratar-se de uma revisão bibliográfica, os resultados dependem da qualidade metodológica, do desenho experimental e da heterogeneidade dos estudos incluídos, os quais variam quanto à população avaliada, doses e duração da suplementação, protocolos de exercício físico associados e critérios diagnósticos de sarcopenia. Além disso, a ausência de padronização nos desfechos analisados, como força muscular, massa magra e desempenho funcional, dificulta a comparação direta entre os estudos. Outra limitação relevante refere-se ao número ainda restrito de ensaios clínicos randomizados, especialmente aqueles que avaliam o uso combinado de *whey protein* e creatina em populações idosas ou com comorbidades, o que limita a extrapolação dos resultados.

Diante dessas limitações, estudos futuros devem priorizar ensaios clínicos randomizados e controlados, com

amostras maiores e critérios diagnósticos padronizados para sarcopenia. Investigações que avaliem diferentes dosagens, tempos de suplementação e a associação com protocolos estruturados de treinamento resistido são particularmente necessárias para esclarecer os efeitos isolados e combinados *do whey protein* e da creatina. Ademais, pesquisas longitudinais poderiam contribuir para a compreensão dos impactos da suplementação a longo prazo sobre desfechos clínicos relevantes, como funcionalidade, qualidade de vida, risco de quedas e mortalidade. Também se faz necessária a avaliação da segurança metabólica e renal da suplementação crônica, especialmente em populações idosas e com doenças crônicas associadas.

REFERÊNCIAS

1. Silva, T. A. D. A., Frisoli Junior, A., Pinheiro, M. M., & Szejnfeld, V. L. (2006). Sarcopenia associada ao envelhecimento: aspectos etiológicos e opções terapêuticas. *Revista Brasileira de Reumatologia*, 46, 391-397.
2. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, Martin FC, Michel JP, Rolland Y, Schneider SM, Topinková E, Vandewoude M, Zamboni M; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010 Jul;39(4):412-23. doi: 10.1093/ageing/afq034. Epub 2010 Apr 13. PMID: 20392703; PMCID: PMC2886201.
3. Cannataro R, Carbone L, Petro JL, Cione E, Vargas S, Angulo H, Forero DA, Odriozola-Martínez A, Kreider RB, Bonilla DA. Sarcopenia: Etiology, Nutritional Approaches, and miRNAs. *Int J Mol Sci*. 2021 Sep 8;22(18):9724. doi: 10.3390/ijms22189724. PMID: 34575884; PMCID: PMC8466275.
4. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, Bhasin S, Morley JE, Newman AB, Abellan van Kan G, Andrieu S, Bauer J, Breuille D, Cederholm T, Chandler J, De Meynard C, Donini L, Harris T, Kannt A, Keime Guibert F, Onder G, Papanicolaou D, Rolland Y, Rooks D, Sieber C, Souhami E, Verlaan S, Zamboni M. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011 May;12(4):249-56. doi: 10.1016/j.jamda.2011.01.003. Epub 2011 Mar 4. PMID: 21527165; PMCID: PMC3377163.
5. Santilli V, Bernetti A, Mangone M, Paoloni M. Clinical definition of sarcopenia. *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2014 Sep;11(3):177-80. PMID: 25568649; PMCID: PMC4269139.
6. Vasilaki A, Richardson A, Van Remmen H, Brooks SV, Larkin L, McArdle A, Jackson MJ. Role of nerve-muscle interactions and reactive oxygen species in regulation of muscle proteostasis with ageing. *J Physiol*. 2017 Oct 15;595(20):6409-6415. doi: 10.1113/JP274336. Epub 2017 Sep 10. PMID: 28792061; PMCID: PMC5638895.
7. Cereda E, Pisati R, Rondanelli M, Caccialanza R. Whey Protein, Leucine- and Vitamin-D-Enriched Oral Nutritional Supplementation for the Treatment of Sarcopenia. *Nutrients*. 2022 Apr 6;14(7):1524. doi: 10.3390/nu14071524. PMID: 35406137; PMCID: PMC9003251
8. Delbono O. Neural control of aging skeletal muscle. *Aging Cell*. 2003 Feb;2(1):21-9. doi: 10.1046/j.1474-9728.2003.00011.x. PMID: 12882331.
9. Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, Blaauw B, Sandri M. Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J*. 2013 Sep;280(17):4294-314. doi: 10.1111/febs.12253. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23517348.
10. Fanzani A, Conraads VM, Penna F, Martinet W. Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012 Sep;3(3):163-79. doi: 10.1007/s13539-012-0074-6. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22673968; PMCID: PMC3424188.
11. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2009 Oct 15;122(Pt 20):3589-94. doi: 10.1242/jcs.051011. PMID: 19812304; PMCID: PMC2758797.
12. Bartolomé A, García-Aguilar A, Asahara SI, Kido Y, Guillén C, Pajvani UB, Benito M. MTORC1 Regulates both General Autophagy and Mitophagy Induction after Oxidative Phosphorylation Uncoupling. *Mol Cell Biol*. 2017 Nov 13;37(23):e00441-17. doi: 10.1128/MCB.00441-17. PMID: 28894028; PMCID: PMC5686580.
13. Gomes MJ, Martinez PF, Pagan LU, Damatto RL, Cezar MDM, Lima ARR, Okoshi K, Okoshi MP. Skeletal muscle aging: influence of oxidative stress and physical exercise. *Oncotarget*. 2017 Mar 21;8(12):20428-20440. doi: 10.18632/oncotarget.14670. PMID: 28099900; PMCID: PMC5386774.
14. Murphy CH, Churchward-Venne TA, Mitchell CJ, Kolar NM, Kassia A, Karagounis LG, Burke LM, Hawley JA, Phillips SM. Hypoenergetic diet-induced reductions in myofibrillar protein synthesis are restored with resistance training and balanced daily protein ingestion in older men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 May 1;308(9):E734-43. doi: 10.1152/ajpendo.00550.2014. Epub 2015 Mar 3. PMID: 25738784; PMCID: PMC4420900.
15. Drummond MJ, Glynn EL, Fry CS, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Essential amino acids increase microRNA-499, -208b, and -23a and downregulate myostatin and myocyte enhancer factor 2C mRNA expression in human skeletal muscle. *J Nutr*. 2009 Dec;139(12):2279-84. doi: 10.3945/jn.109.112797. Epub 2009 Oct 14. PMID: 19828686; PMCID: PMC2777476.
16. Hector AJ, McGlory C, Damas F, Mazara N, Baker SK, Phillips SM. Pronounced energy restriction with elevated protein intake results in no change in proteolysis and reductions in skeletal muscle protein synthesis that are mitigated by resistance exercise. *FASEB J*. 2018 Jan;32(1):265-275. doi: 10.1096/fj.201700158RR. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28899879.

17. Ferretti R, Moura EG, Dos Santos VC, Caldeira EJ, Conte M, Matsumura CY, Pertille A, Mosqueira M. High-fat diet suppresses the positive effect of creatine supplementation on skeletal muscle function by reducing protein expression of IGF-PI3K-AKT-mTOR pathway. *PLoS One*. 2018 Oct 4;13(10):e0199728. doi: 10.1371/journal.pone.0199728. PMID: 30286093; PMCID: PMC6171830.
18. Pícoli, T. D. S., Figueiredo, L. L. D., & Patrizzi, L. J. (2011). Sarcopenia e envelhecimento. *Fisioterapia em movimento*, 24, 455-462.
19. Beasley JM, Shikany JM, Thomson CA. The role of dietary protein intake in the prevention of sarcopenia of aging. *Nutr Clin Pract*. 2013 Dec;28(6):684-90. doi: 10.1177/0884533613507607. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24163319; PMCID: PMC3928027.
20. Candow DG, Chilibeck PD, Forbes SC, Fairman CM, Gualano B, Roschel H. Creatine supplementation for older adults: Focus on sarcopenia, osteoporosis, frailty and Cachexia. *Bone*. 2022 Sep;162:116467. doi: 10.1016/j.bone.2022.116467. Epub 2022 Jun 7. PMID: 35688360.
21. Candow DG, Forbes SC, Chilibeck PD, Cornish SM, Antonio J, Kreider RB. Variables Influencing the Effectiveness of Creatine Supplementation as a Therapeutic Intervention for Sarcopenia. *Front Nutr*. 2019 Aug 9;6:124. doi: 10.3389/fnut.2019.00124. PMID: 31448281; PMCID: PMC6696725.
22. Forbes SC, Candow DG, Ostojic SM, Roberts MD, Chilibeck PD. Meta-Analysis Examining the Importance of Creatine Ingestion Strategies on Lean Tissue Mass and Strength in Older Adults. *Nutrients*. 2021 Jun 2;13(6):1912. doi: 10.3390/nu13061912. PMID: 34199420; PMCID: PMC8229907
23. Witard OC, Wardle SL, Macnaughton LS, Hodgson AB, Tipton KD. Protein Considerations for Optimising Skeletal Muscle Mass in Healthy Young and Older Adults. *Nutrients*. 2016 Mar 23;8(4):181. doi: 10.3390/nu8040181. PMID: 27023595; PMCID: PMC4848650.
24. Jackman SR, Witard OC, Philp A, Wallis GA, Baar K, Tipton KD. Branched-Chain Amino Acid Ingestion Stimulates Muscle Myofibrillar Protein Synthesis following Resistance Exercise in Humans. *Front Physiol*. 2017 Jun 7;8:390. doi: 10.3389/fphys.2017.00390. PMID: 28638350; PMCID: PMC5461297.
25. Albrecht U. Timing to perfection: the biology of central and peripheral circadian clocks. *Neuron*. 2012 Apr 26;74(2):246-60. doi: 10.1016/j.neuron.2012.04.006. PMID: 22542179.
26. Cholewa JM, Dardevet D, Lima-Soares F, de Araújo Pessôa K, Oliveira PH, Dos Santos Pinho JR, Nicastro H, Xia Z, Cabido CE, Zanchi NE. Dietary proteins and amino acids in the control of the muscle mass during immobilization and aging: role of the MPS response. *Amino Acids*. 2017 May;49(5):811-820. doi: 10.1007/s00726-017-2390-9. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28175999.
27. Smeuninx B, Mckendry J, Wilson D, Martin U, Breen L. Age-Related Anabolic Resistance of Myofibrillar Protein Synthesis Is Exacerbated in Obese Inactive Individuals. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Sep 1;102(9):3535-3545. doi: 10.1210/jc.2017-00869. PMID: 28911148; PMCID: PMC5587073.
28. Gualano B, Rawson ES, Candow DG, Chilibeck PD. Creatine supplementation in the aging population: effects on skeletal muscle, bone and brain. *Amino Acids*. 2016 Aug;48(8):1793-805. doi: 10.1007/s00726-016-2239-7. Epub 2016 Apr 23. PMID: 27108136.
29. Bonilla DA, Kreider RB, Stout JR, Forero DA, Kerksick CM, Roberts MD, Rawson ES. Metabolic Basis of Creatine in Health and Disease: A Bioinformatics-Assisted Review. *Nutrients*. 2021 Apr 9;13(4):1238. doi: 10.3390/nu13041238. PMID: 33918657; PMCID: PMC8070484.
30. Kreider RB, Kalman DS, Antonio J, Ziegenfuss TN, Wildman R, Collins R, Candow DG, Kleiner SM, Almada AL, Lopez HL. International Society of Sports Nutrition position stand: safety and efficacy of creatine supplementation in exercise, sport, and medicine. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Jun 13;14:18. doi: 10.1186/s12970-017-0173-z. PMID: 28615996; PMCID: PMC5469049.