اثرات مصرف خوراکی مکمل کراتین بر سطح سرمی BUN و کراتینین و بافت کلیوی در رت های نر تحت تمرین

حمیدرضا ابری[۱]، مینو محمودی[۱*] و سیامک شهیدی[۲]

[۱] همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

[۲] همدان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب

تاریخ دریافت: ۹۵/۵/۴ تاریخ پذیرش: ۹۶/۹/۱۹

چکیده

استفاده از کراتین به‌عنوان مکمل غذایی، برای کمک به عملکرد ورزشی، عمومیت گسترده‌ای در میان ورزشکاران دارد. بااین‌وجود اخیراً نگرانی‌هایی در مورد اثر زیان‌آور مصرف کوتاه و بلندمدت کراتین بر سلامتی بیان‌شده است. هدف از مطالعه اخیر، بررسی اثرات مصرف خوراکی مکمل کراتین بر سطح سرمی BUN، کراتینین و بافت کلیوی در رت‌های نر تحت تمرین بود. در این مطالعه، رت‌های نر نژاد ویستار با محدوده وزنی (۵g ± ۲۴۵) به‌طور تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی: کنترل، شاهد، تمرین و دریافت‌کننده دوز ۲۰۰،۳۰۰، و mg/kg/d ۶۰۰ تقسیم شدند. مطالعات بیوشیمیایی و بافت‌شناسی بعد از ۱۰ روز مصرف کراتین و ورزش انجام شد. سپس سطح سرمی BUN وکراتینین با استفاده از روش اسپکتروفتومتری موردسنجش قرارگرفت. نتایج حاصله با استفاده نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ و آزمون تحلیل واریانس ANOVA تجزیه‌وتحلیل شدند. نتایج نشان داد که مصرف مکمل کراتین با دوزهای۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/ روز منجر به تغییرات معناداری در سطح سرمی BUN در مقایسه با گروه کنترل نشد (P>۰,۰۵) و در دوزهای۲۰۰و۳۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم نیز سطح سرمی کراتینین در مقایسه با گروه کنترل تغییرات معناداری نداشت (P>۰,۰۵) به‌استثناء گروه دریافت‌کننده دوز۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم که به‌طور معناداری سطح سرمی بالاتری از کراتینین را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد (P<۰,۰۵). همچنین در ساختار بافت‌های کلیوی تغییرات هسیتولوژیکی معناداری در گلومرول، لوله‌های پروگزیمال و دیستال در مقایسه‌ی گروههای تجربی با گروه کنترل مشاهده نشد (P>۰,۰۵). نتایج نشان داد که مصرف مکمل کراتین در دوز بالا باعث افزایش معنادار در سطح سرمی کراتینین در مقایسه با گروه کنترل گردید اما تأثیر معناداری بر سطح سرمی BUN نداشت و ضایعه و آسیب هسیستولوژیکی معناداری در بافت کلیوی گروههای دریافت‌کننده مشاهده نشد.

واژه‌های کلیدی: مکمل کراتین، BUN، کراتینین، بافت کلیوی، رت

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۸۱۳۸۲۲۲۱۰۴ ، پست الکترونیکی: minoomahmoodi@yahoo.com

مقدمه

تمرین با وزنه یکی از روشهای پرطرفدار جوانان است که در اکثر رشته‌های ورزشی برای تقویت عضلانی از آن استفاده می‌شود. همچنین اکثر ورزشکاران از مکمل‌های ورزشی به‌خصوص کراتین، باهدف بهبود عملکرد، افزایش توده بدون چربی و وزن عضلانی و درنتیجه افزایش قدرت که لازمه موفقیت در اکثر رشته‌های ورزشی می‌باشد استفاده می‌کنند (۱۰). کراتین یک ترکیب آلی است که در کبد و کلیه‌ها از آمینواسیدهای گلایسین، آرژنین و متیونین ساخته می‌شود و نقش مهمی را در تأمین انرژی سریع از طریق انتقال گروه فسفات از فسفوکراتین (pcr) به ADP و بازسازی ATP ایفا می‌کند (۴۳).

به نظر می‌رسد کراتین عامل نیروزای طبیعی، سالم و مؤثر برای افزایش عملکرد فعالیت ورزشی باشد. هرچند تحقیقاتی سودمندی و انرژی‌زا بودن آنرا گزارش کرده‌اند (۳۸و ۴۴)، اما به دلیل شیوع مصرف کراتین، هنوز ابهاماتی درباره فواید و آثار جانبی ازجمله تأثیر مکمل‌سازی کوتاه‌مدت و بلندمدت بر شاخص‌های سرمی آسیب سلولی وجود دارد (۳۵). نتایج تحقیقات در رابطه با تأثیر مصرف کراتین در کنار تمرین ورزشی بر شاخص‌های سرمی آسیب سلولی همسو نمی‌باشد. برای مثال، در تحقیقاتی تأثیر بارگیری کراتین بر روی نمونه انسانی و با انجام فعالیت ورزشی انجام‌شده و آنزیمهای کبدی و BUN و کراتینین موردسنجش قرارگرفته که در رنج نرمال کلینیکی قرارداشته و اختلاف معناداری وجود نداشت (۲۹، ۳۲ و ۳۷). در مطالعاتی نیز آنزیمهای کبدی و کراتینین و BUN در اثر استفاده از این مکمل افزایش معناداری یافته‌اند (۲۲ و ۴۱). در پژوهشی اظهار داشتند که سطح سرمی آنزیم‌هایی مانند کراتین کیناز و لاکتات دهیدروژناز در پی مصرف مکمل کراتین افزایش می‌یابد (۲۳).

بیشتر افراد با یکی از وظایف مهم کلیه‌ها یعنی خلاص کردن بدن از مواد زائدی که جذب‌شده‌اند یا به‌وسیله متابولیسم به وجود آمده‌اند آشنا هستند. کلیه‌ها وظایف متعددی بر عهده‌دارند که عبارتند از: دفع مواد زائد متابولیک و مواد شیمیایی خارجی، تعادل آب و الکترولیت، تنظیم اسمولالیته مایعات بدن و غلظت الکترولیت‌ها، تنظیم فشار شریانی، تنظیم تعادل اسید- باز، ترشح متابولیسم و دفع هورمون، گلوکونئوژنز. کلیه‌ها راه اصلی برای دفع فرآورده‌های زائد متابولیسم هستند که دیگر مورد نیاز بدن نمی‌باشند. این فرآورده‌ها شامل اوره (ناشی از متابولیسم اسیدهای آمینه)، کراتینین (ناشی از کراتین عضله)، اسید اوریک (ناشی از اسیدهای نوکلئیک)، فرآورده‌های نهایی تجزیه هموگلوبین (مثل بیلی‌روبین) و متابولیت‌های هورمونهای مختلف می‌باشند (۱۴).

ترکیبات ازت‌دار غیرپروتئینی (non protein nitrogen) پلاسما مشتمل بر اوره، اسید اوریک، اورات‌ها، کراتینین، کراتین، اسیدهای آمینه و نیز آمونیوم و برخی دیگر از مواد ازته می‌باشند، که بخش عمده آنها نظیر آمینواسید و اوره، به‌طور متوالی، از کاتابولیسم پروتئین‌های غذایی و درون‌زا حاصل‌شده و در حالت سلامت حدود ۴۵ درصد آنرا، اوره تشکیل می‌دهد.

از شاخص‌های اختصاصی و حساس عملکرد کلیه، نیتروژن اوره خون (Blood Urea Nitrogen) و کراتینین است. اوره از مواد ازته غیرپروتئینی و محصول عمده کاتابولیسم پروتئین‌ها در بدن می‌باشد، که از چرخه اوره در کبد سنتز شده و در مایعات داخل و خارج سلولی انتشار می‌یابد، غلظت اوره پلاسما منعکس‌کننده تعادل اوره حاصل از کاتابولیسم اسیدهای آمینه و دفع آن توسط کلیه است. سنجش اوره در آزمایشگاه به‌صورت ازت اوره (BUN) صورت می‌گیرد. که محدوده طبیعی آن در فرد بالغ mg/dl ۲۰-۶ است. ازآنجاکه ۴۷ درصد از وزن مولکولی اوره از نیتروژن تشکیل می‌یابد، از ضرب شدن رقم فوق در ۲/۱۴ میزان کلی اوره به دست می‌آید.

کم‌وبیش تمامی منابع کراتین بدن در عضلات جای دارند و از دهیدراتاسیون غیرآنزیمی آن کراتینین پدیدار می‌گردد، که از نظر متابولیکی غیرفعال بوده و به‌عنوان ماده زائد از طریق کلیه دفع می‌گردد. کراتینین همانند اوره در بیماری‌های کلیوی افزایش می‌یابد و سنجش آن به همین مناسبت حائز اهمیت بوده و در تشخیص بیماری‌های کلیه مورداستفاده قرار می‌گیرد. افزایش کراتینین همراه با سایر مواد ازته غیرپروتئینی در اختلالات پارانشیم کلیوی مشاهده می‌شود (۱۶).

کراتین مکمل غذایی است که امروزه پرمصرف‌ترین مکمل در بین ورزشکاران است (۴۰). بااین‌حال، هنوز نگرانی‌های زیادی در مورد اثرات نامشخص و عوارض جانبی مصرف مکمل کراتین در بین ورزشکاران رشته‌های مختلف وجود

دارد و ابهاماتی درباره آثار مکمل‌سازی کوتاه و بلندمدت کراتین بر شاخص‌های سلامتی و دستگاههای مختلف بدن به وجود آمده است. بنابراین باتوجه به سازوکار نامشخص بروز آسیب سلولی ناشی از مصرف مکمل کراتین در کنار تمرین و تناقضات موجود در یافته‌های قبلی در رابطه با تغییرات شاخص‌های سرمی، این تحقیق قصد داشت تأثیر مصرف خوراکی مکمل کراتین بر مارکرهای کلاسیک عملکرد کلیوی و بافت کلیه را در موش‌های رت نر تحت تمرین شنا تعیین کند لذا هدف این تحقیق بررسی اثرات کراتین بر سطح سرمی کراتینین و BUN و بافت کلیوی در موش‌های رت نر تحت تمرین می‌باشد، نتایج حاصله می‌تواند در ملاحظات ورزشی در خصوص دوزهای توصیه‌شده و طول دوره مصرف کراتین موردتوجه قرارگیرد و از آسیب‌های فیزیولوژیک احتمالی به کلیه جلوگیری کند.

مواد و روشها

حیوانات و گروههای آزمایشی: مطالعه فوق یک تحقیق تجربی- آزمایشگاهی درزمینه ملاحظات ورزشی در مصرف مکمل‌های غذایی به منظور حداقل رساندن آسیب‌های فیزیوپاتولوژیک بود. در این مطالعه موشهای صحرایی نر از نژاد ویستار با میانگین وزن (۵g ± ۲۴۵) به تعداد ۴۰ سر از انستیتو پاستور ایران تهیه شده که به‌طور تصادفی در ۵ گروه ۸ سری قرارگرفتند. حیوانات محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درجه حرارت ۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۷۰ درصد در اتاق مخصوص حیوانات نگهداری می‌شدند، پس از یک هفته انتقال به آزمایشگاه دانشگاه و سازش با محیط جدید، انجام آزمایشات آغاز گردید. مطالعه برای ۱۰ روز انجام گرفت و نمونه‌ها به ۵ گروه ۸ سری تقسیم شدند:

گروه کنترل: بدون اینکه مکمل کراتین دریافت کنند، درون قفس همراه با آب و غذا نگهداری شدند.

گروه شاهد: بدون اینکه مکمل کراتین دریافت کنند روزانه به مدت ۴۵ دقیقه تمرین شنا می‌کردند.

گروه تمرین- دریافت‌کننده دوز کم کراتین: این گروه مکمل کراتین را با دوز mg/kg/day ۲۰۰ به‌وسیله گاواژ دریافت و روزانه به مدت ۴۵ دقیقه شنا می‌کردند.

گروه تمرین- دریافت‌کننده دوز متوسط کراتین: این گروه مکمل کراتین را با دوز mg/kg/day ۳۰۰ به‌وسیله گاواژ دریافت و روزانه به مدت ۴۵ دقیقه شنا می‌کردند.

گروه تمرین- دریافت‌کننده دوز بالای کراتین: این گروه مکمل کراتین را با دوز mg/kg/day ۶۰۰ به‌وسیله گاواژ دریافت و روزانه به مدت ۴۵ دقیقه شنا می‌کردند.

تمرین شنا (Swimming Training): جهت سازگاری حیوانات با شنا کردن در آب و کاهش فاکتورهای استرس در مواجهه با فعالیت شنا کردن همه حیوانات گروه‌های تمرین ۵ روز متوالی به مدت ۳۰ دقیقه بدون دریافت مکمل کراتین شنا می‌کردند (۳۱). بعدازاین دوره سازگاری، موشها در گروه‌های تمرین پس‌از دریافت مکمل کراتین روزانه ۴۵ دقیقه در استخر ویژه‌ای به ابعاد ۵۰×۵۰×۱۰۰ سانتی‌متر برای ۱۰ روز شنا کردند (۲۷). درجه حرارت آب ۱±۳۱ درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شد و پس از هر جلسه شنا موشها با سشوار خشک می‌شدند.

مکمل کراتین (Creatine supplementation): دریافت مکمل کراتین (کراتین مونوهیدرات شرکت داروسازی و مکمل‌های غذایی کارن) یک روز بعد از دوره سازگاری موشها با شنا کردن شروع شد. حیوانات مکمل کراتین را به‌وسیله گاواژ دریافت می‌کردند. دوزها بعد از ظهر و ۳۰ دقیقه قبل از ورزش شنا به موش‌ها داده می‌شد. دوز توصیه‌شده برای کراتین ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم وزن بدن است که در مطالعات مختلف (۷، ۳۶ و۴۶) استفاده‌شده است که این میزان معادل ۲۰ گرم در روز برای یک شخص ۷۰ کیلوگرمی است. که در این مطالعه

دوزهای ۲۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم به ازای یک کیلوگرم نیز استفاده شد.

روش نمونه‌برداری خون: ده روز پس از اجرای تجربیات آزمایشگاهی و ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موشها با اتر بیهوش شدند و متعاقباً با استفاده از تکنیک خونگیری از قلب، خونگیری صورت گرفت. نمونه‌های خون (5ml) در لوله‌های آزمایشگاهی جمع‌آوری شده و پس از سانتریفیوژ با دور ۲۵۰۰rpm به مدت ۱۰ دقیقه، نمونه‌ها جهت آنالیزهای بیوشیمیایی سرم به منظور بررسی عملکرد کلیوی (BUN و کراتینین) به آزمایشگاه منتقل و با دستگاه اسپکتروفتومتری اتوآنالیزر Hitachi 912 ساخت ژاپن سنجشها صورت گرفت.

روش تهیه بافت: کلیه راست در هر پنج گروه مورد مطالعه پس از بی‌هوشی با اتر و خون‌گیری از قلب جدا و در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده‌شده و پس از طی مراحل بافت‌شناسی، برش‌گیری صورت گرفت، برای برش‌گیری از دستگاه میکروتوم چرخشی (Rotary microtome) استفاده شد. ضخامت برش‌ها ۵ میکرون انتخاب‌شده و برش‌ها به طور مقاطع متوالی (Serial Section) تهیه شدند. در این مطالعه برای رنگ‌آمیزی بافت‌ها از روش رنگ‌آمیزی معمولی به روش هماتوکسیلین- ائوزین (Hematoxylin- Eosin) استفاده شد. در لام های تهیه شده در ۵ میدان دید تصادفی ۱۰ مورد از هرکدام از شاخص‌های مورفولوژیک مدنظر، برحسب میکرومتر اندازه‌گیری شده و نتایج بصورت Mean ± SEM گزارش شدند، نمونه‌های بافتی با بزرگنمایی ۴۰۰ به‌وسیله میکروسکوپ نوری ازنظر کپسولهای بومن و توبولهای کلیوی موردمطالعه قرارگرفت.

سنجش Creatinine سرم (روش ژافه): در این روش کراتینین در محیط قلیایی با پیکرات واکنش داده و تولید کمپلکس زرد- نارنجی می‌نماید. در کمپلکس رنگی تشکیل‌شده میزان جذب نوری در طول‌موج ۵۱۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود (۲۰).

سنجش BUN سرم (روش Berthelot): روش برتلوت بر مبنای واکنش اوره‌آز و سنجش آمونیوم حاصل با استفاده از فنل و هیپوکلریت بنا شده است. محصول آبی‌رنگ اندوفنل قابل‌سنجش خواهد بود و میزان جذب نوری در ۵۶۰ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود (۲۸).

تجزیه و تحلیل آماری: نتایج آزمایش در تمام گروه‌ها بصورت Mean+SEM گزارش‌شده و داده‌های حاصل بااستفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ و بااستفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه ANOVA به همراه پس‌آزمون Tukey آنالیز گردیدند و P<۰,۰۵ اختلاف معنی‌دار در نظر گرفته شد.

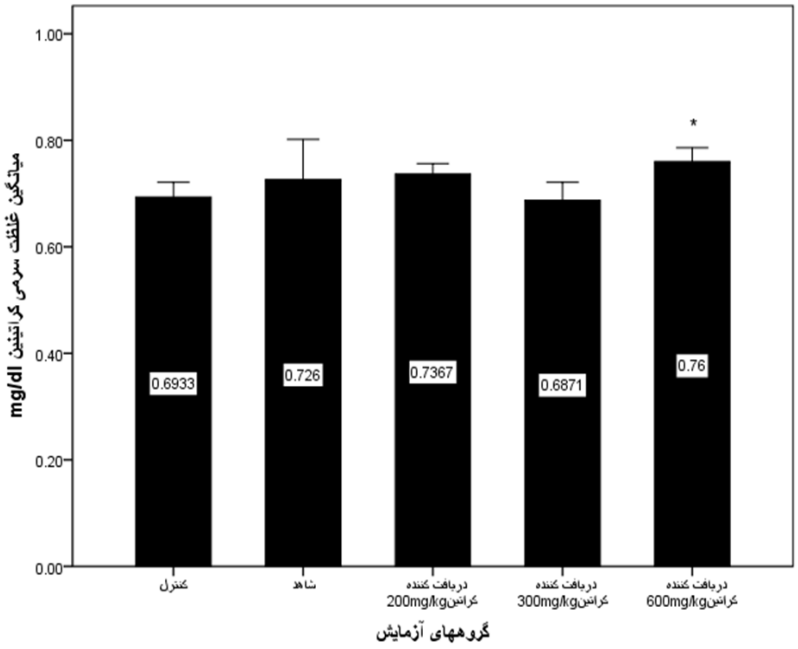
نتایج

اثر مصرف مکمل کراتین بر سطح سرمی کراتینین در گروههای تجربی: غلظت کراتینین سرم در گروه‌های کنترل (۰,۶۹±۰,۰۱)، شاهد (۰,۷۲±۰,۰۲)، دریافت‌کننده دوز کم ۲۰۰ mg/kg/day (۰,۷۳±۰,۰۰۷)، دریافت‌کننده دوز متوسط ۳۰۰ mg/kg/day (۰,۶۸±۰,۰۱) و دریافت‌کننده دوز بالای کراتین ۶۰۰ mg/kg/day (۰,۷۶±۰,۰۱ mg/dl) در نمودار (۱) نمایش داده شده است. نتایج نشان می‌دهد که اختلاف معناداری در سطح سرمی کراتینین بین گروه کنترل با گروه‌های شاهد، دریافت‌کننده دوز کم کراتین و دریافت‌کننده دوز متوسط کراتین وجود ندارد. همچنین اختلاف معناداری بین میانگین کراتینین سرم گروه دریافت‌کننده دوز بالای کراتین با گروه شاهد وجود ندارد (P> ۰/۰۵) اما بین میانگین کراتینین سرم گروه دریافت‌کننده دوز بالای کراتین با گروه کنترل اختلاف معناداری وجود دارد (P <۰/۰۵).

اثر مصرف مکمل کراتین بر سطح سرمی BUN در گروههای تجربی: نتایج غلظت BUN سرم در گروه کنترل

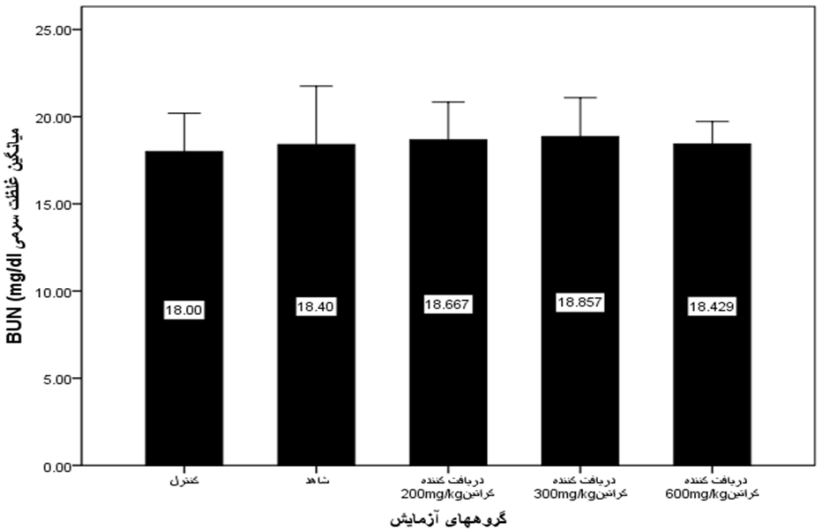
(۱۸±۰٫۸۵)، شاهد (۱۸٫۴±۱٫۲)، دریافت‌کننده دوز کم کراتین ۲۰۰ mg/kg/day (۱۸٫۶۶±۰٫۸۴) دریافت‌کننده دوز متوسط کراتین ۳۰۰ mg/kg/day (۱۸٫۸۵±۰٫۹۱) و دریافت‌کننده دوز بالای کراتین ۶۰۰ mg/kg/day (۱۸٫۴۲±۰٫۵۲mg/dl) در نمودار (۲) نمایش داده‌شده است. نتایج نشان می‌دهد که اختلاف معناداری در سطح سرمی BUN بین گروه کنترل با گروه‌های شاهد، دریافت‌کننده دوز کم کراتین، دریافت‌کننده دوز متوسط کراتین و دریافت‌کننده دوز بالای کراتین وجود ندارد (P > ۰/۰۵).

اثرات بافتی حاصل از مصرف خوراکی مکمل کراتین در رت‌های نر تحت تمرین: بعد از جمع‌آوری خون، کلیه راست سریعاً برداشته‌شده و در فرمالین ۱۰ درصد قرارداده شد، پس از طی مراحل بافت‌شناسی و برش‌گیری، اسلایدهای ۵ میکرومتری با هماتوکسیلین/ ائوزین رنگ‌آمیزی شده و با بزرگنمایی ۴۰۰X به‌وسیله میکروسکوپ نوری موردمطالعه قرارگرفت و تصاویر بافتی با کمک دوربین دیجیتالی تهیه شده و پس از بررسی ۶ میدان دید متفاوت در هر اسلاید از هرگروه، داده‌ها توسط آنالیز واریانس یکطرفه تجزیه‌وتحلیل و مشخص گردید که بین نمونه‌های تهیه شده در پنج گروه شامل شکل A، شکل B، شکل C، شکل D و شکل E به ترتیب کنترل، شاهد، دریافت‌کننده دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم اختلاف معناداری ازنظر قطرکپسول‌های بومن و توبولهای کلیوی (پروگزیمال و دیستال) وجود ندارد و در هیچ‌کدام از گروه‌های موردمطالعه ضایعه و آسیب معناداری دیده نشد که نتایج در جدول ۱نمایش داده شده است.



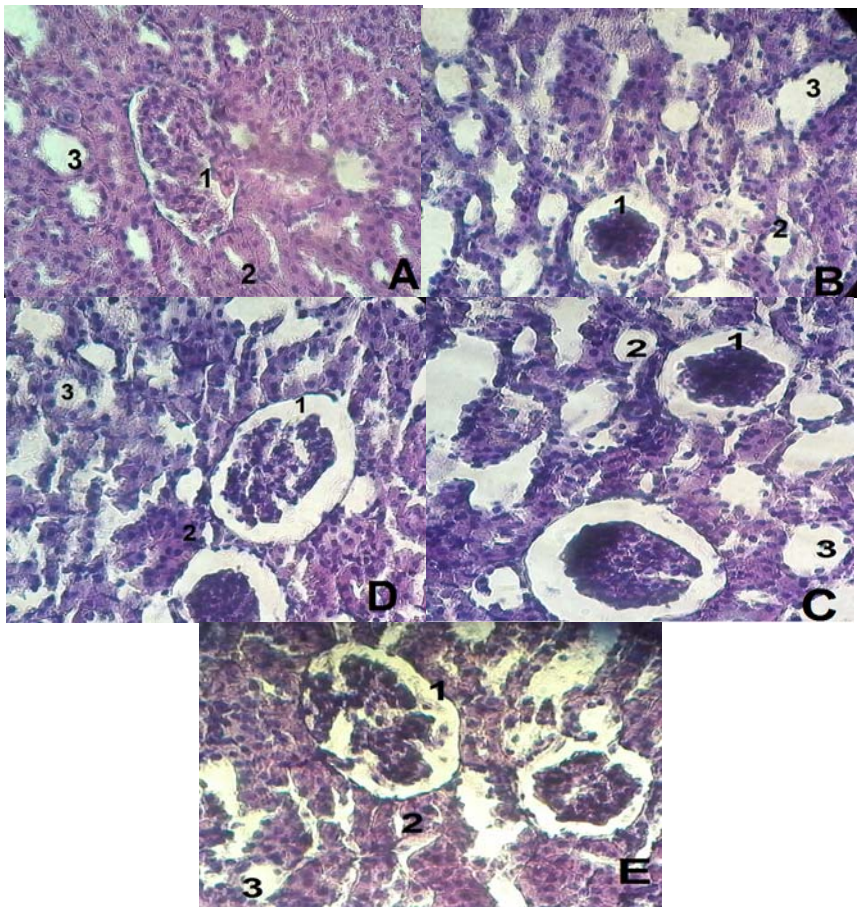
نمودار۱- تأثیر مکمل کراتین بر سطح سرمی کراتینین در رت‌های نر تحت تمرین شنا بعد از ده روز .

مقادیر بیانگر «میانگین+ انحراف معیار» است. گروه‌های کنترل (بدون دریافت مکمل و بدون تمرین شنا)، شاهد (بدون دریافت مکمل و با تمرین شنا)، گروه‌های دریافت‌کننده مکمل با تمرین شنا (روزانه ۴۵ دقیقه) دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم. علامت * بیانگر اختلاف معنادار با گروه کنترل است (P<۰٫۰۵).



نمودار ۲- تأثیر مکمل کراتین بر سطح سرمی BUN در رت‌های نر تحت تمرین شنا بعد از ده روز.

مقادیر بیانگر « میانگین+ انحراف معیار» است. گروه‌های کنترل (بدون دریافت مکمل و بدون تمرین شنا)، شاهد (بدون دریافت مکمل و با تمرین شنا)، گروه‌های دریافت‌کننده مکمل با تمرین شنا (روزانه ۴۵ دقیقه) دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم.



شکل ۱- بافت کلیوی گروههای: **A**) کنترل، B) شاهد، **C**) دریافت‌کننده کراتین دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، D) دریافت‌کننده کراتین دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، E) دریافت‌کننده کراتین دوز ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم. گلومرول (1)، لوله‌های پروکسیمال (2)، لوله‌های دیستال (3).

بزرگنمایی: X40- رنگ‌آمیزی: هماتوکسیلین- ائوزین. قطر گلومرول‌ها، لوله‌های پروگزیمال و دیستال در گروه‌های مورد مطالعه برحسب میکرومتر اندازه‌گیری و مقادیر P (حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه) نسبت به گروه کنترل مقایسه گردید که اختلاف معناداری نداشتند(P<۰,۰۵)، و در گروه‌های مورد مطالعه ضایعه و آسیب هیستولوژیکی معناداری دیده نشد.

جدول ۱- میانگین قطر جسمک‌های کلیوی، لوله‌های پروگزیمال و دیستال در گروه‌های مورد مطالعه برحسب میکرومتر. مقادیر P (حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه) نسبت به گروه کنترل مقایسه و بیان‌شده‌اند. (P<۰,۰۵) اختلاف معنادار نمی‌باشد. مقادیر بیانگر « میانگین+ انحراف معیار» است.

گروه	قطر گلومرول	P	قطر لوله‌های پروکسیمال	p	قطر لوله‌های دیستال	p
گروه کنترل	۳۴/۴ ±۰/۶۵	-	۶/۶۰ ±۰/۲۴۴	-	۱۱/۶۰ ±۰/۲۴۴	-
گروه ورزشی	۳۳/۶ ±۰/۹۷	۰/۹۷۷	۶/۷۰ ±۰/۲۴۴	۱/۰۰	۱۱/۳۵ ±۰/۳۷۴	۰/۹۳۰
دریافت‌کننده دوز کم کراتین	۳۲ ±۱/۱۲	۰/۶۹۸	۶/۳۵ ±۰/۲۰۰	۰/۹۹	۱۰/۸۰ ±۰/۳۷۴	۰/۵۲۵
دریافت‌کننده دوز متوسط کراتین	۳۴ ±۱/۰۰۰	۰/۹۹۸	۶/۴۰ ±۰/۴	۰/۹۹	۱۱/۲۰ ±۰/۲	۰/۹۳
دریافت‌کننده دوز بالای کراتین	۳۲/۴ ±۱/۱۲	۰/۶۱۲	۶/۶۰ ±۰/۳۷۴	۰/۸۸۱	۱۰/۴ ±۰/۵۰۹	۰/۱۶۴

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه اخیر نشان می‌دهد که مصرف مکمل کراتین با دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم موجب افزایش سطح سرمی BUN شد اما این افزایش در مقایسه با گروه کنترل معنادار نبود (P > ۰/۰۵). همچنین مصرف دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم موجب افزایش و دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم موجب کاهش سطح سرمی کراتینین در مقایسه با گروه کنترل شد که البته این تغییرات معنادار نبود اما سطح سرمی کراتینین در گروه دریافت‌کننده ۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم کراتین نسبت به گروه کنترل دارای افزایش معناداری بود (P <۰,۰۵). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد مصرف مکمل کراتین با دوز بالاتر از دوز توصیه‌شده در کوتاه‌مدت حتی در صورت فعالیت ورزشی می‌تواند به‌طور معناداری سطح سرمی کراتینین را افزایش دهد که از مارکرهای آسیب بافت کلیوی محسوب می‌شود. در مطالعه‌ی حاضر ساختار بافت کلیوی در گروه‌های آزمایشی ازنظر قطر گلومرول، لوله‌های پروگزیمال و دیستال در گروه‌های دریافت‌کننده کراتین نسبت به گروه کنترل مورد مقایسه قرارگرفت که تغییرات و آسیب و ضایعه معناداری مشاهده نگردید (P > ۰/۰۵).

مکمل‌ها محصولاتی متنوع از ویتامین‌ها، مواد معدنی، ترکیبات گیاهی و بسیاری از ترکیبات کارافزا هستند. در یک دسته‌بندی می‌توان مکمل‌های تغذیه‌ای را به سه گروه تقسیم کرد: مکمل‌های رژیمی، مکمل‌های کارافزا و غذاهای ورزشی. مطالعات مختلف اثرات مکمل‌های گوناگون را برروی شاخص‌های بیوشیمیایی، بافت‌ها و نیز سلول‌ها بررسی کرده‌اند. تحقیقی اثرات مکمل ال- کارنیتین را مجزا و توأم با گرسنگی برروی شاخصه‌های بیوشیمیایی بررسی کرد و نتایج نشان داد که رژیم غذایی حاوی ال- کارنیتین منجر به کاهش معنادار کلسترول و تری‌گلیسرید شد اما تأثیر معناداری بر میزان گلیکوژن کبد و گلوکز پلاسما نداشت (۱). در مطالعه‌ای تأثیرات پروبیوتیکی مکمل خوراکی میکروبی زنده *Bifidobacterium bifidum* برروی سلولهای سرطانی بررسی شد که نتایج نشان داد درصد مهاری سوپرناتانت بر روی سلولهای سرطانی با غلظت آنها رابطه مستقیم دارد (۲). در این مطالعه تأثیر مکمل کراتین را بر روی ماکرهای

بیوشیمیایی و بافت کلیوی بررسی کردیم. کراتین یا متیل گوانیدین اسید استیک از واکنشهای آنزیماتیک متوالی بر روی آرژنین و گلایسین در کلیه و مخاط روده و سپس در کبد سنتز شده و در دسترس مغز و عضلات بدن قرار می‌گیرد، که پس از فسفوریلاسیون و تبدیل‌شدن به فسفوکراتین، نقش عمده‌ای را در فرایند متابولیکی انقباض عضلات بدن ایفا می‌کند. میزان مصرف آن در بدن یک فرد متوسط حدود ۲ گرم در روز است. بخش اعظم کراتین بدن انسان درون عضلات اسکلتی ذخیره می‌شود (۹۵ درصد) که از این مقدار فقط حدود ۳۰ درصد آن به شکل آزاد و مابقی آن به‌صورت فسفوکراتین است، کم‌وبیش تمامی منابع کراتین بدن در عضلات جای دارند و از دهیدراتاسیون غیرآنزیمی آن کراتینین پدیدار می‌گردد، که ازنظر متابولیکی غیرفعال بوده و به‌عنوان ماده زائد از طریق کلیه دفع می‌گردد. کراتینین همانند اوره در بیماری‌های کلیوی افزایش می‌یابد و سنجش آن به همین مناسبت حائز اهمیت بوده و در تشخیص بیماری‌های کلیه مورداستفاده قرار می‌گیرد. افزایش اوره (و یا BUN) و کراتینین، که نتیجه نهایی متابولیسم ترکیبات ازته در بدن می‌باشند، در نارسایی‌های حاد و مزمن کلیه پدیدار شده و در تستهای آزمایشگاهی منعکس می‌گردد (۱۶). امروزه همراه با انجام تمرین‌های ورزشی، مصرف مکمل‌های غذایی نیز بسیار گسترده شده است و کمتر ورزشکاری را می‌توان یافت که در عمر ورزشی خود، یک یا چند مورد آنها را امتحان نکرده باشد، مکمل کراتین امروزه پرمصرف‌ترین مکمل در بین ورزشکاران است (۴۰). نتایج بسیاری از مطالعات نشان می‌دهد که مصرف خوراکی مکمل کراتین در انسان‌ها و رت‌ها باعث افزایش عملکرد فیزیکی و ورزشی شده است (۲۴،۵ و ۴۴). مطالعات آزمایشات کلینیکی درباره استفاده از مکمل کراتین معمولاً به دو فاز تقسیم می‌شود: (۱) فاز اولیه با مصرف دوز بالای کراتین، روزانه ۲۰ تا ۳۰ گرم به مدت ۵ تا ۷ روز (فاز بارگیری) و (۲) فاز نگهداری، با دوز کم کراتین، یک‌پنجم دوز اولیه به عبارتی ۴ تا ۶ گرم روزانه برای چندین هفته (۵، ۶و ۳۹).

نتایج مطالعه‌ی اخیر با برخی از تحقیقات پیشین مغایرت دارد، در مطالعاتی که اثرات مصرف کوتاه‌مدت کراتین با طول دوره‌ی ۵-۱۴روز بررسی‌شده اثرات مخربی گزارش نشده است و سطح سرمی کراتینین و BUN تغییرات معناداری را نشان ندادند (۴و ۱۷). در تحقیقی ۲۴ موش رت نر نژاد وسیتار که به طور تصادفی به چهار گروه ۶ سری تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه کراتین g/kg/day ۰,۵، گروه کراتین ۱g/kg/dayو گروه کراتین ۲g/kg/day که طی مدت ۱۴ روز مکمل کراتین دریافت می‌کردند. نتایج نشان دادند که در دوزهای ۰/۵ و ۱ و ۲ گرم تغییرات معناداری در سطح سرمی کراتینین و اوره (BUN) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد (۲۹). در مطالعاتی دیگر اثرات مصرف بلندمدت مکمل کراتین برای مدت ۴-۱۲ هفته برروی مردها وزنها انجام‌گرفته اثرات مخرب گزارش نشده و شاخص‌های آسیب بافت کلیوی و کبدی تغییرات معناداری نداشتند (۸، ۱۸و ۲۵).

در پژوهشی اثرات دوز بالای کراتین خوراکی روی بافت کلیوی و کبدی در موش‌های رت طی مدت ۸ هفته بررسی شد، نتایج نشان داد که میزان ALT, AP و AST و اوره و کراتینین در گروه بی‌حرکت که کراتین دریافت کرده بودند افزایش‌یافته است و این در حالی است که در موش‌های رت دریافت‌کننده کراتین که ورزش کرده بودند (شنا) شاهد افزایش معناداری نبودند. نتایج مطالعه بیان می‌دارد مصرف طولانی‌مدت و با دوز بالای کراتین می‌تواند برای کلیه و کبد در حالت بی‌حرکت آسیب‌زا باشد (۳۶). از سویی دیگر نتایج برخی تحقیقات با نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد ازجمله در مطالعه‌ای اثر مصرف خوراکی مکمل کراتین به مدت ۴۰ روز روی رت‌های نژاد وسیتار مورد بررسی واقع شد. نتایج نشان داد که در گروه کراتین و گروه کراتین+ ورزش شاخص‌های کبدی (ASTو GGT)

و کلیوی (اوره و کراتینین) در سطح معناداری (P<۰/۰۵) افزایش‌یافته است (۴۱). در پژوهشی دیگر تأثیر مکمل کراتین برروی شاخص‌های سلامتی به مدت ۲۸ روز بررسی شد. در این مطالعه ۵۸ مرد و زن جوان به سه گروه تقسیم شدند: گروه کنترل (n=۲۰)، گروه دریافت‌کننده ۱ گرم کراتین (n=۱۸) و گروه دریافت‌کننده ۲ گرم کراتین (n=۲۰)، نتایج نشان دادند که در هر دو گروه نسبت به گروه کنترل BUN و Creatinin افزایش معناداری یافته است (۲۲). مطالعه دیگر نشان می‌دهد که مصرف مکمل کراتین سطح سرمی کراتینین را افزایش داده اگرچه میزان اوره خون (BUN) اختلاف معناداری را نشان نداد (۲۶).

با مراجعه به مقالات منتشرشده در مورد اثرات مکمل کراتین، افزایش معنادار در شاخص‌های آسیب کلیوی در گزارش‌های موردی (Case reports) فقط هنگامی دیده می‌شود که از دوز بالای کراتین استفاده‌شده یا اشخاص سابقه بیماری کلیوی داشته‌اند (۱۵و ۳). البته در برخی پژوهش‌ها بیان‌شده که مصرف مکمل کراتین می‌تواند سرعت پیشرفت بیماری کبدی و کلیوی را افزایش دهد (۱۲و ۱۳). بررسی برروی عملکرد کلیوی بیماران دیابتی نوع دوم انجام گرفت که ۲۵ بیمار به مدت ۱۲ هفته مکمل کراتین با دوز ۵ گرم/ روز باسن ۴۵-۷۰ سال مصرف کرده و بیومارکرهای عملکرد کلیوی تغییرات معناداری نداشتند (۱۹).

انتخاب دوزهای مکمل کراتین دراین مطالعه برمبنای دوز توصیه‌شده در فاز بارگیری در مقایسه با مطالعات پیشین بوده است (۷، ۱۴، ۴۶و ۳۶). اگرچه دوزهای کمتر و بالاتر از دوز توصیه‌شده (۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معادل ۲۰ گرم در روز برای یک شخص ۷۰ کیلوگرمی) نیز استفاده گردید که با مطالعات دیگر متفاوت است.

در مطالعه اخیر ما نشان دادیم که استفاده دوز بالای کراتین (۶۰۰mg/kg) در مدت‌زمان کوتاه (ده روز) در رت‌های نر تحت تمرین شنا سطح کراتینین سرم را افزایش داده که از مارکرهای آسیب کلیوی است. یکی از مکانیسم‌های احتمال سمی بودن مکمل کراتین می‌تواند این باشد که انباشتگی و تجمع کراتین، درون بافتی که ظرفیت متابولیکی کمی دارد و تبدیل کراتین به کراتینین و همچنین توانایی آنزیمی و فرایندهای متیلاسیون را داشته باشد که موجب شکل‌گیری مواد سیتوتوکسیک همانند فرم آلدهید و متیل‌آمین می‌شود (۹ و ۴۷). بنابراین، مصرف بلندمدت مکمل کراتین موجب افزایش غلظت کراتین در ارگانهای دیگر که آمادگی ذخیره‌سازی کراتین به میزان خیلی کمی را دارند همانند کلیه‌ها و کبد می‌شود (۲۱). در مطالعه اخیر، در گروه دریافت‌کننده دوز بالا ممکن است حیوانات به ماکزیمم ظرفیت ذخیره‌سازی درون عضلانی کراتین رسیده باشند و کراتین اضافی ممکن است در کلیه موجب مقداری آسیب شده باشد. این امر می‌تواند توجیه‌کننده افزایش سطح سرمی کراتینین در گروه دریافت‌کننده دوز بالا باشد. همچنین کراتین یک سوبسترا برای سنتز کراتینین است، سطح بالای کراتینین در گروه دریافت‌کننده دوز بالا به‌طور خیلی ساده می‌تواند نتیجه مصرف مکمل کراتین با دوز بالا باشد (۳۳و ۴۵).

همچنین مکمل کراتین می‌تواند یک منبع اضافی آرژنین برای افزایش تولید اوره فراهم کند (۱۱و ۳۰). ممکن است مصرف مکمل کراتین در دوزهای تجربی در حدی نبوده که موجب فراهم نمودن یک منبع اضافی آرژنین برای تولید اوره بیشتر گردد و بالطبع میزان سطح سرمی BUN در گروه‌های تجربی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری نیافته است.

درسالهای اخیر، کاهش اثرات احتمالی مکمل کراتین هنگامیکه فعالیت ورزشی انجام می‌گیرد بررسی‌شده است. این نظر وجود دارد که تمرین ورزشی می‌تواند اثرات آسیب‌رسان احتمالی کراتین را در کبد و کلیه کاهش دهد چراکه مصرف کراتین به‌وسیله عضلات اسکلتی در طول فعالیت ورزشی افزایش می‌یابد درنتیجه موجب کاهش

تجمع کراتین در کلیه‌ها و کبد می‌شود (۱۳و ۴۲). در مطالعه اخیر نیز ما اثرات مکمل کراتین را در حیوانات هنگامیکه با تمرین شنا مواجه می‌شدند بررسی کردیم.

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد، مصرف مکمل کراتین به مدت ۱۰ روز همراه با تمرین شنا روزانه ۴۵ دقیقه در دوزهای کم (۲۰۰ mg/kg) و متوسط (۳۰۰ mg/kg) تأثیر معناداری بر سطح سرمی کراتینین نداشته است، اما مصرف مکمل کراتین در دوز بالا (۶۰۰ mg/kg) باعث افزایش معناداری در سطح سرمی کراتینین شده است. همچنین، مصرف مکمل کراتین در دوزهای کم، متوسط و بالا (۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تأثیر معناداری بر سطح سرمی BUN نداشته است. بررسی نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که مصرف مکمل کراتین در دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم با توجه به مدت‌زمان موردمطالعه و تغذیه با این دوزها نمی‌تواند ضایعات و آسیب‌های کلیوی را در قسمت‌های کپسول بومن، فضای داخل کپسولی، مویرگهای گلومرولی، لوله‌های پروگزیمال و دیستال به طور معناداری تغییر دهد. این درحالی است که نتیجه‌گیری بافت‌شناسی این بررسی بامطالعه سوزا و همکاران که اثر دوز بالای کراتین را در ایجاد آسیب کلیوی طی مدت ۸ هفته بررسی کردند انطباق ندارد، زیرا در گروه مصرف‌کننده کراتین که البته بی‌حرکت بودند مشکلاتی ازجمله نامنظم شدن کپسول بومن، اتساع گلومرول و عدم حفظ فضای داخل کپسولی و افزایش فضای توبولی دیده شد در حالیکه در لوله‌های کلیوی نظم و ترتیب مورفولوژیکی سلولها (اپیتلیوم) حفظ شده بود (۳۶). در مطالعه‌ای دیگر به مدت ۱۵ روز ۳۶ رت و ۳۶ جوجه به سه گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده کراتین ۰,۲۵ گرم/کیلوگرم/روز ، گروه دریافت‌کننده کراتین ۰,۵ گرم/کیلوگرم/روز تقسیم شدند و پس از طی این مدت تغییرات هیستوپاتولوژیکی معناداری در دو گونه مشاهده نگردید (۴۸).

مطالعه اخیر نشان داد که مصرف مکمل کراتین به مدت ده روز و توأم با ورزش شنا در رت‌های نر باعث افزایش سطح سرمی BUN شد که البته این افزایش معنادار نبود. در دوزهای کم ۲۰۰ و متوسط ۳۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم است سطح سرمی کراتینین تغییرات معناداری را نشان نداد اما مصرف مکمل کراتین با دوز بالا (۶۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم) موجب افزایش معنادار سطح سرمی کراتینین گردید، همچنین مصرف مکمل کراتین موجب آسیب و ضایعه معناداری در ساختار بافت کلیوی (قطر گلومرول ها، لوله‌های پروگزیمال و دیستال) در گروههای دریافت‌کننده نشد، می‌توان چنین گفت که مصرف دوز بالاتر از دوز توصیه‌شده به امید سرعت بخشیدن به بهبود عملکرد ورزشی می‌تواند موجب افزایش سطح سرمی کراتینین شود و برای سلامت کلیه‌ها مخاطره‌آمیز باشد.

منابع

۱. اکبری، پ.، و شهرکی، ن.، ۱۳۹۵. اثر مجزا و توأم با گرسنگی دوره‌ای و مکمل ال- کارنیتین بر شاخصه‌های بیوشیمیایی و ایمنی غیراختصاصی ماهی شانک زردباله، مجله زیست‌شناسی ایران، ۲۹(۳)، صفحات ۲۳۹-۲۴۸.

۲. محمودی، ح.، فاضلی، م.، عبدی، ا.، صمدی، ن.، جمالی‌فر، ح.، و پارساسرشت، ل.، ۱۳۹۲. بررسی اثرات پروبیوتیکی *Bifidobacterium bifidum* بر روی سلولهای سرطانی CacooII، مجله زیست‌شناسی ایران، ۲۶(۳)، صفحات ۳۷۸-۳۸۵.

3. Ardalan, M., Samadifar, Z., and Vahedi, A., 2012. Creatine monohydrate supplement induced interstitial nephritis. 1(2), PP: 117-120.

4. Armentano, M. J., Brenner, A. K., Hedman, T. L., Solomon, Z. T., Chavez, J., Kemper, G. B., Salzberg, D., Battafarano, D. F., and Christie, D. S., 2007. The effect and safety of short-term creatine supplementation on performance of push- ups, Mil Med, 172, PP: 312-317.

5. Bemben, M. G., and Lamont, H. S., 2005. Creatine supplementation and exercise

performance: recent findings. Sports Medicine, 35, PP: 107-125.

6. Bird, S. P., 2003. Creatine supplementation and exercise performance: a brief review. Journal of Sports Science & Medicine, 2(4), PP: 123-132.

7. Brannon, T. A., Adams, C. R., and Coniff, C. L., et al. 1997. Effects of creatine loading and training on running performance and biochemical properties of rat skeletal muscle. Medicine Science Sports Exerc, 29, PP: 489–495.

8. Cancela, P., Ohanian, C., Cuitino, E., and Hackney, A. C., 2008. Creatine supplementation does not affect clinical health markers in football l players. Br J Sports Med. 42, PP: 731-735.

9. Clayton, T. A., Lindon, J. C., Everett, J. R., Charuel, C., Hanton, G., Le Net, J. L., Provost, J. P., and Nicholson, J. K., 2004. Hepatoxin-induced hypercreatinaemia and hypercreatinuria: their relationship to one another, to liver damage and to weakened nutritional status. Archives of Toxicology, 78, PP: 86-96.

10. Coombes, J., and McNaughton, L., 2000. Effects of branched-chain amino acid supplementation on serum creatine kinase and lactate dehydrogenase after prolonged exercise. J Sports Med Phys Fitness. 40(3), PP: 240-246.

11. Deshmukh, D. R., Meert, K., Sarnaik, A. P., Marescau, B., and De Deyn, P. P., 1991. Guanidino compound metabolism in arginine-free diet induced hyperammonemia, Enzyme. 45, PP: 128-136.

12. Edmunds, J. W., Jayapalan, S., Dimarco, N. M., Saboorian, M. H., and Aukema, H. M., 2001. Creatine supplementation increases renal disease progression in Han: SPRD-cy rats. American Journal of Kidney Diseases, 37, PP: 73-78.

13. Ferreira, L. G., De Toledo Bergamaschi, C., Lazaretti-Castro, M., and Heilberg, I. P., 2005. Effects of creatine supplementation on body composition and renal function in rats, Medicine and Science in Sports and Exercise, 37(9), PP: 1525-1529.

14. Gagnon, M., Maguire, M., MacDermott, M., and Bradford, A., 2002. Effects of creatine loading and depletion on rat skeletal muscle contraction, Clinical Experimental Pharmacology and Physiology, 29, PP: 885-890.

15. Ghosh, A., and Sil, P. C., 2007. Anti-oxidative effect of a protein from Cajanus indicus L against acetaminophen-induced hepato-nephro toxicity, Journal of Biochemistry and Molecular Biology, 40, PP: 1039-1049.

16. Gransar, A., 2000. Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, Chehr, PP: 177-185.

17. Gotshalk, L. A., Kraemer, W. J., Mendonca, M. A., Vingren, J. L., Kenny, A. M., Spiering, B. A., Hatfield, D. L., Fragala, M. S., and Volek, J. S., 2008. Creatine supplementation improves muscular performance in older women. Eur J Appl Physiol. 102, PP: 223-231.

18. Gualano, B., Ugrinowitsch, C., Novaes, R. B., Artioli, G. G., Shimizu, M. H., Seguro, A. C., Harris, R. C., and Lancha, A. H., 2008., Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Eur J Appl Physiol. 103, PP: 33-40.

19. Gualano, B., Ferreira, D. C., Sapienza, M. T., Seguro, A. C., and Lancha, A. H., 2010. Effect of short term high-dose creatine supplementation on measured GFR in a young man with a single kidney. American Journal kidney Disease. 55, PP: e7-e9.

20. Henry, J. B., 1974. Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods 16th ed. Philidelphia. W.B. Saunders Company. 263 p.

21. Ipsiroglu, S. O., Stromberger, C., Ilas, J., Hôger, H., Mûhl, A., Ipsiroglu-Stockler, S., 2001. Changes of tissue creatine concentrations upon oral supplementation of creatine-monohydrate in various animal species, Life Sciences, 69, PP: 1805-1815.

22. Joy, J. M., Lowery, R. P., Falcone, P. H., Mosman, M. M., Roxanne, M., Vogel, R. M., and Carson, L. R., et al., 2014. 28 days of creatine nitrate supplementation is apparently safe in healthy individuals, Jornal of the International Society of Sport.Nutrition. PP: 11:60.

23. Kreider, R. B., 1998. Creatine supplementation: analysis of ergogenic value, medical safety, and concerns. J. exercise physiology. 1(1), PP: 7-18.

24. Kreider, R. B., Melton, C., Rasmussen, C. J., Greenwood, M., Lancaster, S., Cantler, E. C., Milnor, P., Almada, A. L., 2003. Long-term creatine supplementation does not significantly affect clinical markers of health in athletes, Molecular and Cellular Biochemistry. 244, PP:95-104.

25. Lugaresi, R., Leme, M., Painelli, V. S., Murai, I. H., Roschel, H., and Sapinza, M. T., et.al. 2013. Dose long-term creatine Supplementation impair kidney function in resistance-trained individuals

consuming a high-protein diet, Journal of International Society of Sport Nutrition, 10, 26 p.

26. Melton, C., Kreider, R., Rasmussen, C., Ransom, J., Stroud, T., Cantler, E., Greenwood, M., and Milnor, P., 1999. Effects of creatine supplementation during in-season college football training on markers of clinical status, Journal of Strength and Conditioning Research, 13, PP: 429-430.

27. Mirdar, S. h., Arab, A., Hedayati, M., and Hajizade, A., 2012. The effect of pregnant rat swimming on hypoxia-iducible factor-1α level of neonatal lung, Tehran Uni Med J., 69(12), PP: 754-60 (Persian).

28. Nicolaou, K. C., 2008. Tamsyn Montagon. Molecules That Changed The World.

Wiley-VCH.PP. 11, ISBN 978-3-527-30983-2.

29. Bracho, N. C. V., decastro, L. P., Borges, N. D., and Laira, P. B., 2015. Study of renal and hepatic toxicity in rats supplemented with creatine, Acta Cirugica Brasileira. 30(5), PP: 313-318.

30. Ööpik, V., Timpmann, S., Medijainem, L., and Aleksejeva, T., 1996. Effect of creatine administration on blood urea level and postexercise glycogen repletion in liver and skeletal muscle in rats, Annals of Nutrition & Metabolism, 40, PP: 359-363.

31. Osorio, R. A., Christofani, J. S., D'almeida, V. K., and Picarro, I. C., 2003. Reactive oxygen species in pregnant rats: effects of exercise and thermal stress. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C, Comparative Pharmacology and Toxicology, 135, PP: 89-95.

32. Pline, K. A., and Smith, C. L., 2005. The effect of creatine intake on renal function, The Annals of Pharmacotherapy, 39, PP: 1093-1096.

33. Poortmans, J. R., Auquier, H., Renaut, V., Durussel, A., Saugy, M., and Brisson, G. R., 1997. Effect of short-term creatine supplementation on renal responses in men, European Journal of Applied Physiology, 76, PP: 566-567.

34. Poortmans, J. R., Kumps, A., Duez, P., Fofonka, A., Carpentier, A., and Francaux, M., 2005. Effect of oral creatine supplementation on urinary methylamine, formaldehyde, and formate, Medicine Science Sport Exercise, 37, PP: 1717-1720.

35. Rawson, E. S., and Persky, A. M., 2007. Mechanisms of muscular adaptations to creatine supplementation, International Sport Medicine Journal, 8(2), PP: 43-53.

36. Souza, R. A., Miranda, H., Xavier, M., Rodigo, A., Osorio, L., Gouvea, H. A, Jose, C., Cogo, J. C., Viera, R. P., and Ribeiro, W., 2009. Effect of High-Dose Creatine Supplementation on Kidney and Liver Responses in Sedentary and Exercied Rats, Journal Sport Science Medicine 8(4), PP: 672-681.

37. Robinson, T. M., Sewell, D. A., Casey, A., Steenge, G., and Greenhaff, P. L., 2000. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function, British Journal of Sports Medicine. 34, PP: 284-288.

38. Santos, R. V., Bassit, R. A., and Caperuto, E. C., 2004. The effect of creatine supplementation upon inflammatory and muscle soreness markers after a 30km race. Life Sci. 75, PP: 1917-1924.

39. Shao, A., and Hathcock, J. N., 2006. Risk assessment for creatine monohydrate, Regul Toxic Pharmaco, 45(3), PP: 242-251.

40. Stephen, P. B., 2003. Creatine supplementation and exercise performance: A brief review. J Sports science and medicine, PP: 123-132.

41. Souza, W. M., Heck, T. G., Wron Ski, E. C., and Ulbrich, A. Z., 2013. Boff E. Effects of creatine supplementation on biomarkers of hepatic and renal function in young trained rats.Toxicol Mech Methods. 23(9), PP: 697-701.

42. Vieira, R. P., Duarte, A. C., Santos, A. B., Medeiros, M. C., Mauad, T., Martins, M. A., Carvalho, C. R., and Dolhnikoff, M., 2008. Exercise reduces effects of creatine on lung. International Journal of Sports Medicine, 30, PP: 684-690.

43. Walker, J. B., 1979. Creatine Biosynthesis, regulation and function, Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology, 50, PP: 117-242.

44. Yanez silva, A., Buzzachera, F., Picarro, D. C., Janvario, R. S., Ferreira, L. H., and MC Anulty, S. R., et. al., 2017. Effect of low dose, short term creatine supplementation on muscle power output in elite youth soccer players, Journal of International Society of Sports Nutrition. 14, 5 p.

45. Yoshizumi, W. M., and Tsourounis, C., 2004. Effects of creatine supplementation on renal function, J Herb Pharmacother. 4(1), PP: 1-7.

46. Young, R. E., and Young, J. C., 2007. The effect of creatine supplementation on mass and performance of rat skeletal muscle, Life Sciences. 81, PP: 710-716.

47. Yu, P. H., and Deng, Y., 2000. Potential cytotoxic effect of chronic administration of creatine, a nutrition supplement to augment athletic performance, Medical Hypotheses. 54, PP: 726-728.

48. Zamani Moghadam, A., Nazem, H., Karimi, I., Abdolhasani, I., and Hassanpour, H., 2008. Study of oral creatine monohydrate supplementation on growth performance and histopathological assessment in rats and chicken, J of Biological Sciences. 8(2), PP: 436-440.

Effects of Oral Creatine Supplementation on Serum Levels of BUN, Creatinine and Renal Tissue in Trained Male Rats

Abri H.R.[1], Mahmoodi M.[1] and Shahidi S.[2]

[1] **Biology Dept., Faculty of Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan. I.R. of Iran**

[2] **Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, I.R of Iran**

Abstract

The use of creatine (Cr) as a nutritional supplement to aid athletic performance has gained widespread popularity among athletes. However, it has been recently expressed over the potentially harmful effects of short and long term creatine supplementation on health. The aim of present study was to the effects oral creatine supplementation on serum levels of BUN, creatinine and renal tissue in trained male rats. In this study, Wistar male rats weighing 245±5g were divided into five groups (n=8): control, sham, exercise with low-dose creatine (200 mg/kg/d), and exercise with moderate doses of creatine (300 mg/kg/d), exercise with high doses of creatine (600 mg/kg/d). Blood biochemical studies were performed after ten years of supplementation and exercise. Following serum collection, levels of BUN and creatinine were measured by spectrophotometry method. Statistical analyses were performed using SPSS and mixed model of ANOVA. The results indicated that creatine supplementation at the doses given produced 200,300 and 600 mg/kg/d no significant changes in serum level of BUN compared to control group ($P>0.05$) and at the doses of 200 and 300mg/kg/d no significant changes in serum level creatinine compared to control group ($P>0.05$). But, the high dose creatine diet exercised group showed significantly higher serum level of creatinine ($P<0.05$) when compare with control group. The results indicated no significantly differences in histological changes in glomerulus, proximal and distal tubules when comparing experimental groups for renal tissue structure. The results indicated that high dose of creatine has significant increase on serum level of creatinine but has no significant effect on BUN and the histology of kidney.

Key words: Creatine supplementation, BUN, Creatinine, Renal tissue, Rat