Effect of creatine supplementation on the factors involved in apoptosis-related process (Bax, Bcl-2) and their ratio (Bcl-2/Bax) during acute resistance exercise in middle-aged men

Sari-Sarraf V., PhD[1], Amirsasan R., PhD[1], Sheikholeslami-Vatani D., PhD[2], Faraji H., PhD Student[3]

1. Associated Professor of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran. E-mail: sarraf@tabrizu.ac.ir

2. Associated Professor of Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Kurdistan, Kurdistan, Iran.

3. Instructor, PhD student in Exercise Physiology, Faculty of Physical Education and Sports Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran. (Corresponding Author), Tel:+98-87-34549186, h.faraji@iaumarivan.ac.ir

ABSTRACT

Background and Aim: Creatine supplementation is the most popular supplement used as an ergogenic and therapeutic aid. The purpose of this study was to examine the effect of creatine supplementation on apoptotic factors Bcl-2, Bax and Bcl-2/Bax ratio in middle-aged men during acute resistance exercise.

Material and Method: In a placebo-controlled, double-blind, randomized, parallel study, twenty seven men (mean age 45.59±5.43) were randomly assigned to 3 groups: supplement group (n=10) received 20 g of creatine monohydrate per day and placebo group (n=10) received maltodextrin for one week. Our control group included 7 men. On the 8th day, the subjects in the experimental groups performed an acute resistance exercise with 80% of one repetition maximum. The controls did not perform any exercises. Blood samples were collected one day before supplement intake (Pre) and immediately after acute exercise (Post) for the measurement of serum Bcl-2 and Bax concentrations.

Results: Bcl-2 significantly increased by 118/78 percent in creatine group ($p<0.05$) and reduced by 7/36 percent in placebo group ($p>0.05$) in the Post compared to the Pre exercise stage. In the Post exercise stage, serum Bax protein concentration increased in the placebo group by 17/98 percent ($p<0.05$) but did not change in the creatine group in comparison to the Pre exercise stage ($p>0.05$). The alteration percent of Bcl-2/Bax ratio was significantly higher in the creatine group after exercise ($p<0.05$) whereas in the placebo group it was lower compared to the Pre exercise stage ($p<0.05$). No changes were detected in the control group.

Conclusion: Based on the results of the study acute resistance exercise, caused apoptosis which was confirmed by increased Bax and decreased alternation percent of Bcl-2/Bax ratio in the placebo group, but creatine monohydrate can provide a protective effect against apoptosis by increasing Bcl-2 and Bcl-2/Bax ratio. Thus, use of creatine supplementation may be useful for prevention of apoptotic cell death induced by stress of acute intense exercise.

Key words: Creatine monohydrate, Bcl-2, Bcl-2/Bax ratio, Resistance exercise.

Received: May 7, 2016 **Accepted:** June 21, 2016

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و یکم / مهر و آبان ۱۳۹۵/۲۸-۱۷

اثر مکمل سازی کراتین بر فاکتورهای دخیل در فرایند آپوپتوز (Bax، Bcl-2) و نسبت آنها در ورزش مقاومتی حاد مردان میانسال

وحید ساری صرّاف[۱]، رامین امیر ساسان[۱]، داریوش شیخ الاسلامی وطنی[۲]، حسن فرجی[۳]

۱. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، ایران

۲. دانشیار فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه کردستان، ایران

۳. مربی فیزیولوژی ورزشی، دانشجوی دکتری تخصصی فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه تبریز، ایران. (مولف مسوول)، تلفن ثابت:۰۸۷-۳۴۵۴۹۱۸۶، h.faraji@iaumarivan.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: مکمل کراتین عمومی ترین مکمل است که جهت کمک ارگوژنیکی و نقش درمانی آن پیشنهاد شده است. هدف ما بررسی اثر مکمل سازی کراتین بر فاکتورهای آپوپتوزی Bcl-2، Bax و نسبت Bcl-2/Bax در فعالیت مقاومتی حاد مردان میانسال بود.

روش بررسی: در یک طرح کنترل شده-دارونما، دوسوکور، انتخاب تصادفی و همسان سازی شده، بیست و هفت مرد میانسال (۵/۴۳ ± ۴۵/۵۹ سال) بطور تصادفی به سه گروه با مصرف روزانه ۲۰ گرم مونوهیدرات کراتین (۱۰ نفر) یا دارونما (مالتودکسترین، ۱۰ نفر) و کنترل (۷ نفر) به مدت یک هفته تقسیم شدند. در روز هشتم، آزمودنی ها یک فعالیت حاد مقاومتی با شدت ۸۰ درصد حداکثر یک تکرار بیشینه را انجام دادند. گروه کنترل هیچ فعالیتی انجام نداد. نمونه های خونی یک روز قبل از شروع دوره و بلافاصله پس از فعالیت حاد ورزشی جهت اندازه‌گیری غلظت های سرمی Bcl-2 و Bax جمع آوری شد.

یافته ها: در پس آزمون نسبت به پیش آزمون، Bcl-2 بطور معناداری با ۱۱۸/۷۸ درصد در گروه کراتین افزایش ($p<۰/۰۵$) و با ۷/۳۶ درصد بطور غیرمعناداری در گروه دارونما کاهش یافت ($p>۰/۰۵$). غلظت سرمی پروتئین Bax در گروه دارونما با ۱۷/۹۸ درصد افزایش یافت ($p<۰/۰۵$) اما در گروه کراتین، نسبت به پیش آزمون، تغییر معناداری نداشت ($p>۰/۰۵$). درصد تغییر نسبت Bcl-2/Bax در گروه کراتین بطور معناداری بالاتر بود ($p<۰/۰۵$) اما در گروه دارونما نسبت به پیش آزمون پایین تر بود ($p<۰/۰۵$). تغییری در گروه کنترل مشاهده نشد.

نتیجه گیری: بر اساس نتایج مطالعه حاضر می توان، با توجه به تایید افزایش Bax و کاهش نسبت Bcl-2/Bax در گروه دارونما، اشاره کرد که فعالیت ورزشی حاد مقاومتی آپوپتوزیس ایجاد کرده است اما مونوهیدرات کراتین، با توجه به افزایش Bcl-2 و درصد تغییر نسبت Bcl-2/Bax، می تواند اثر محافظتی در ایجاد آپوپتوزیس داشته باشد. بنابراین مکمل کراتین ممکن است استراتژی مفیدی برای جلوگیری از مرگ سلول آپوپتوزی که توسط استرس فعالیت حاد شدید ایجاد می شود باشد.

کلید واژه ها: مونوهیدرات کراتین، Bcl-2، Bax ، فعالیت ورزشی مقاومتی

وصول مقاله:۹۵/۲/۱۸ اصلاحیه نهایی: ۹۵/۳/۳۰ پذیرش:۹۵/۴/۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

مقدمه

آپوپتوزیس یا مرگ سازمان یافته و برنامه ریزی شده سلول، درسال ۱۹۷۲ توسط کر[1] و همکاران تعریف و از نکروز سلولی جدا شد. آپوپتوز سلولی اصلی ترین مکانیسم در تکامل و هموستاز بافت‌های بالغ در جهت حذف سلول‌های غیر ضروری، آلوده، موتاسیون و یا آسیب دیده بواسطه مسیرهای خودکشی داخلی است و عوامل مختلف فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی باعث القای آن می‌گردند (۱). آپوپتوزیس به طور کلی از دو مسیر خارجی و داخلی سلول را تحت تاثیر قرار داده و از بین می برد. در مسیر خارجی پیامهای مرگ (نظیر IL-1β، TNF-α یا FasL) به گیرنده‌های مرگ غشای سلول (TNFR1[2], TNFR2, Fas, TRAIL[3]) متصل می شوند و موجب فعالسازی کاسپازها و در نهایت آپوپتوز سلولی می گردند (۲). در مسیر داخلی میتوکندری و رتیکلوم اندوپلاسمیک محوریت فرآیند را دارند که در این مسیر محوریت میتوکندری در ایجاد آپوپتوز بیشترین اهمیت را دارد (۳و ۱). ایجاد استرس به میتوکندری موجب تغییراتی در نفوذ پذیری آن می گردد و سیتوکروم C، که در غشای داخلی میتوکندری و فضای بین غشایی قرار دارد بداخل سیتوزول آزاد می گردد به فاکتور۱ پروتئاز فعال کننده آپوپتوزیس (Apaf-1[4]) متصل شده و ترکیبی بنام dATP تشکیل می دهد که این ترکیب در نهایت آپوپتوز سلول را القا می کند (۴). اما فرآیند آپوپتوز سلولی توسط برخی پروتئین های میتوکندریایی شامل پروتئین های خانواده B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) که به دو بخش پروتئین های ضدآپوپتوتیک (مثل Bcl-2, Bcl-XL,Bcl-W,Bfl-1 and Mcl-1) و پروتئین های پیش آپوپتوتیک (مثل Bax, Bak, Bad, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim and Hrk) تقسیم می شوند، تنظیم می گردد که در تسریع شروع یا ممانعت از ایجاد آن نقش اصلی را دارند (۶و ۵و ۱). در حالی که پروتئین های ضدآپوپتوتیک، آپوپتوز را با جلوگیری از رها سازی سیتوکروم c از میتوکندری، تنظیم می کنند، پروتئین های پیش آپوپتوتیک موجب تسریع رهاسازی آن می شوند (۱). نسبت تعادل بین پروتئین های پیش آپوپتوتیک و پروتئین های ضد آپوپتوتیک یکی از فاکتورهای اصلی مشخص کننده این است که سلول زنده می ماند یا دچار آپوپتوز می گردد (۸-۶). Bcl-2 با وزن ۲۸ کیلو دالتون یکی از معروفترین پروتئین های مهار کننده آپوپتوز است که علاوه بر جلوگیری از آزاد سازی سیتوکروم c از میتوکندری، از طریق حفظ یکپارچگی غشائ میتوکندری با خارج ساختن یونهای H+، به Apaf-1 متصل می شود و فعالسازی کاسپاز ۹ را مهار می کند (۹و ۱). با این وجود پروتئین Bax با وزن ۲۴ کیلو دالتون می تواند عمل Bcl-2 را خنثی کند (۱۰). به این دلیل در بیشتر مطالعات، جهت سنجش آپوپتوز هردوی این دو فاکتور را ارزیابی می کنند (۱۱). Bax از شناخته شده ترین ژنهای درگیر در مرگ سلولی است و در پروموتور این ژن توالی شناساییP53 وجود دارد که باعث می شود این ژن در پی آسیب های DNA و در پی فعال شدن P53 بیان شود (۱۲). بدنبال تجمع Bax در میتوکندری، با تضعیف غشاء آن و ایجاد یک کانال در غشاء، باعث آزاد شدن سیتوکروم c می شود که در نهایت آبشار کاسپازی (کاسپاز ۹ و درنهایت کاسپاز ۳) را فعال می کند و موجب آپوپتوز می گردد (۹و ۵).

امروزه به طور گسترده ای پذیرفته شده است که فعالیت شدید ورزشی تغییرات هومئوستاتیک مهمی در محیط داخلی بدن ما ایجاد می کند، که به معنی ایجاد چالش به سلولها در توانایی زنده ماندن تحت شرایط استرس است (۱۳). نیازهای مکانیکی و متابولیکی افزایش یافته توسط فعالیت ورزشی در چندین اندام و بافت ها، بویژه عضلات اسکلتی و قلبی ممکن است ظرفیت هومئوستازی آنها را در

[1]. Kerr
[2]. Tumor necrosis factor receptor 1
[3]. Tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand
[4]. Apoptosis protease-activating factor

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

هم شکند، بنابراین موجب افزایش بیان فاکتورهای آسیب/مرگ سلولی، التهابی و تغییرات ایمنولوژیکی در خون می شود (۱۵و ۱۴). در این میان فعالیت ورزشی حاد بویژه شدید و یا اکسنتریک علاوه بر نکروز یکی از عوامل ایجاد آپوپتوز سلولی شناخته شده است و آپوپتوز در میان پژوهشگران علوم ورزشی توجه خاصی را به خود جلب کرده است (۱۶و ۱۵و ۳). ورزش حاد با افزایش گونه های اکسیژن فعال (ROS) (۱۷) و P53 (۱۸) از طریق ایجاد استرس بر میتوکندری می تواند موجب افزایش Bax و از طریق افزایش کاسپاز ۸ (۱۹) و در نتیجه تجزیه BID[1] سبب کاهش bcl-2 شود (۲۰) که در نهایت این تغییرات آپوپتوز را القا کنند. در خصوص اثر فعالیت حاد ورزشی بر آپوپتوزی سلولی مطالعات انگشت شماری تاکنون انجام شده است که با وجود همسو نبودن نتایج آنان در تغییرات عوامل القا یا ضد آپوپتوز سلولی، اغلب بیانگر ایجاد آپوپتوز سلولی در فعالیت ورزشی مقاومتی یا هوازی حاد شدت های متوسط به بالا و اعمال انقباضات اکسنتریک هستند. تابحال در هیچ مطالعه ای اثر فعالیت حاد ورزشی بر سطوح سیستمیک Bax و bcl-2 بررسی نشده است که در این زمینه نیاز به انجام مطالعات بیشتری بویژه روی انسانها وجود دارد بهرحال در برخی مطالعات روی بافتهای مختلف عدم تغییر (۲۱) یا افزایش سطوح پروتئینی Bax (در تار عضله اسکلتی و میوستهای قلبی) (۲۲و ۱۰) و افزایش (۲۳)، عدم تغییر (۱۰) یا کاهش بیان bcl-2 (۲۴) در تار عضله اسکلتی پس از فعالیت حاد گزارش شده است. از طرفی دیگر، شناخت عاملی که بتواند آپوپتوز را با وجود انجام فعالیت نسبتا شدید ورزشی تعدیل کند می تواند با ارزش باشد چرا که افزایش آپوپتوزیس ممکن است موجب از دست رفتن بیش از حد سلول شود، عملکرد بافتها را تحت تاثیر قرار داده و روند ریکاوری بافتی را دچار اختلال کند (۲۵). مکمل کراتین که با هدف افزایش توده بدون چربی، قدرت عضلانی و همچنین کاهش خستگی و آسیب عضلانی مصرف گسترده ای دارد، با توجه به پتانسیل ها و اثرات فیزیولوژیکی شناخته شده ی آن، می تواند کانون توجه را به فرآیند فعالیت ورزشی و آپوپتوزیس جلب کند. اخیراً از مکمل کراتین به عنوان کمک به درمان برخی بیماریهای عضلانی، عصبی و قلبی عروقی مثل دیستروفی، بیماری مک آردل، میاستنی گراویس، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک و بیماری پارکینسون نیز استفاده می شود (۲۷و ۲۶). مکمل کراتین می تواند به عنوان یک آنتی اکسیدان در برابر ROS ، RNS و رادیکالهای آزاد مقابله کند (۲۸) موجب جلوگیری از افزایش کنترل نشده ی کلسیم سلول و ممانعت از افزایش سایتوکینهایی مثل TNF-α در فعالیت بدنی نیمه شدید تا شدید شده و موجب کاهش آسیب DNA, RNA می شود (۳۱-۲۹) گزارش شده است که مکمل کراتین ممکن است با ممانعت از نفوذپذیری غشائ میتوکندری، از رهاسازی سیتوکروم c و در نهایت آپوپتوز سلولی جلوگیری کند (۳۲). بر این اساس و با توجه به اینکه انجام فعالیت ورزشی با شدت متوسط به بالا برای اغلب ورزشکاران در راستای اصل اضافه بار تمرینی و سازگاریهای فیزیویوژیکی، امری اجتناب ناپذیر است و تمرینات اکسنتریک بخش اصلی فعالیت ورزشی مقاومتی و وزنه تمرینی را تشکیل می دهد، افزایش دانش در زمینه اثر فعالیت ورزشی حاد مقاومتی بر سطوح Bax و Bcl-2 و نقش مکمل پرمصرفی مثل کراتین بر آنها مهم است. بنابراین هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر فعالیت ورزشی مقاومتی و یک دوه کوتاه بارگیری کراتین بر این دو شاخص اصلی آپوپتوز سلولی مردان میانسال بود.

روش بررسی

این مطالعه از نوع تجربی، دوسویه کور و دوگروهی (مکمل و دارونما) بود. جامعه آماری پژوهش حاضر را مردان فعال (داشتن فعالیت ورزشی تفریحی) سالم با دامنه ی سنی بین

[1] . A Bax-like BH3 protein

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

۴۲ تا ۴۹ سال تشکیل دادند. جهت کنترل اثر احتمالی سن (۳۳)، جنسیت (۳۴) و تمرین ورزشی منظم (۳۵) بر سطوح Bax، Bcl-2 و آپوپتوز سلولی، جامعه آماری فقط مردان و افراد فعالی که سابقه فعالیت بدنی مشابهی با دامنه سنی مشخص داشتند را شامل شد. قبل از ارائه پرسشنامه یادآمد ۲۴ ساعته تغذیه ای و فرم رضایت نامه شرکت در آزمون به آزمودنی ها، اطلاعات و آگاهی های لازم درباره چگونگی انجام پژوهش و مراحل آن در اختیار آنها قرار گرفت. سپس به وسیله پرسشنامه سوابق پزشکی ـ ورزشی و آزمون عملی، سوابق بیماری آزمودنی ها اعم از قلبی ـ عروقی، هورمونی – متابولیکی، ریوی، آلرژی، فشار خون، دیابت، سطوح کراتینین و.... مشخص شد. معیار ورود به مطالعه شامل نداشتن هرگونه بیماری و اختلال خاص، سابقه عدم مصرف هرگونه مکمل یا دارویی در یک ماه گذشته، دارای شاخص توده بدنی ۲۰ تا ۲۵ و عدم استعمال دخانیات بود و همچنین معیار خروج مطالعه شامل مصرف هر نوع دارو، ابتلا به بیماری و غیبت در یک جلسه تمرین یا عدم مصرف منظم مکمل بود. حداقل حجم نمونه بر اساس مطالعات پیشین (۳۷و ۳۶و ۱۸) و فرمول بورگ و گال [1] ۹ نفر برای هر گروه تخمین زده شد، که از بین ۷۵ نفر جامعه آماری داوطلب در نهایت ۲۷ نفر انتخاب و بطور تصادفی به سه گروه مکمل (۱۰ نفر)، دارونما (۱۰ نفر) و کنترل (۷ نفر) تقسیم شدند (جدول ۱). پس از جلسات آشناسازی با پروتکل مطالعه طی یک هفته (اغلب آزمودنی ها سابقه آشنایی با تمرینات مقاومتی را داشتند)، ترکیب بدنی آزمودنی ها اندازه گیری شد.

$$\text{یک تکرار بیشینه} = \frac{\text{وزنه‌ی جا به جا شده (کیلو گرم)}}{(۰/۰۲۷۸ \times \text{تعداد تکرار تا خستگی}) - ۱/۰۲۷۸}$$

درصد چربی، توده چربی و توده بدون چربی آزمودنی ها از طریق اندازه گیری ضخامت لایه چربی زیر پوستی هفت نقطه ای شامل ناحیه سینه ای، شکمی، رانی، سه سر، فوق خاصره، تحت کتفی و زیربغل با استفاده از کالیپر لافایت اندازه گیری و با معادلات جکسون، پولاک و سایری [2] محاسبه شد (۳۸). سپس حداکثر قدرت آنها در هر ایستگاه بر اساس آزمون یک تکرار بیشینه فرمول برزیکی [3] مشخص گردید (۳۹). پس از آن آزمودنی ها به مدت ۷ روز به مصرف مکمل کراتین یا دارونما پرداختند که در این مدت طی سه جلسه به انجام فعالیت مقاومتی، که می تواند جذب کراتین را بالا ببرد (۴۰)، پرداختند. فعالیت مقاومتی شامل اجرای ۴ ست در ۶ ایستگاه (پرس سینه، پرس پا، پشت پا، سرشانه با هالتر، جلو بازو، زیر بغل با دستگاه) با شدت ۸۰ درصد یک تکرار بیشینه تا خستگی (اجرای صحیح تکرار) بود. فاصله بین هر ست ۹۰ ثانیه و بین هر ایستگاه ۲ دقیقه بود.

مکمل منوهیدرات کراتین (Creavit. VITAP Nutrition. Canada) یا دارونما (پودر مالتودکسترین، به دلیل شباهت بسیار زیاد به کراتین در میان همه مواد مشابه) هر روز ۲۰ گرم در چهار وهله (پس از صبحانه، نهار، شام و قبل ار خواب) ۵ گرمی به صورت ترکیب با آب پرتقال به آزمودنی ها داده شد. انتخاب این مقدار (۲۰ گرم در روز) و زمان مکمل سازی کراتین بر اساس روشی بود که با آن بیشترین افزایش کراتین پلاسما و کراتین فسفات را گزارش کرده بودند (۴۱) و در بسیاری از مطالعات نیز از این شیوه (۲۰ گرم کراتین یا دارونما در چهار وهله ۵ گرمی و بکارگیری پودر مالتودکسترین بعنوان دارونما) استفاده شده است (۴۳و ۴۲و ۳۷). آزمودنی ها در روز هشتم یک جلسه فعالیت مقاومتی حاد انجام دادند. الگوی غذایی روز هفتم و هشتم مشابه الگوی غذایی قبل دوره بود. نمونه های خونی قبل شروع دوره مکمل سازی (ساعات اولیه صبح) و بلافاصله پس از اجرای این جلسه فعالیت ورزشی جمع آوری شد. مطابق دستورات کاتالوگ کیت ها، نمونه های خونی پس از ۱۵ دقیقه نگهداری در دمای اتاق، با دور

[1]. Borg, WR, Gall MD

[2]. Jackson AS, Pollock ML, Siri WE

[3]. Brzycki

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه سانتریفوژ شده سپس در دمای زیر ۲۰ درجه سانتیگراد تا آنالیز فاکتورهای مورد نظر نگهداری گردید. پروتکل مطالعه حاضر در مرکز ثبت کار آزمایی بالینی ایران با کد IRCT2015091112386N2 تایید و ثبت شده است. اندازه گیری سرمی Bcl-2 (با حساسیت ۱/۱۵ واحد بین المللی در میلی لیتر) و Bax (با حساسیت ۰/۱۵ نانوگرم در میلی لیتر) با روش الایزا (۴۴) و از کیت شرکت Bioassay Technology laboratory, China با CV درون سنجی و برون سنجی به ترتیب کمتر از ۸ و ۱۰ درصد انجام شد.

روش آماری: جهت بررسی تجانس واریانس داده ها از آزمون لون و برای بررسی توزیع طبیعی آنها از آزمون شاپیرو-ویلک استفاده شد. برای مقایسه متغیرهای سه گروه در فاکتورهای قبل و بعد دوره بارگیری از آزمون آنوای (ANOVA) دوطرفه (گروه در زمان) و آزمون تعقیبی توکی جهت تحلیل داده ها استفاده شد. همه محاسبات در سطح آماری $p<۰/۰۵$ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۲) جهت بررسی داده‌ها استفاده شد.

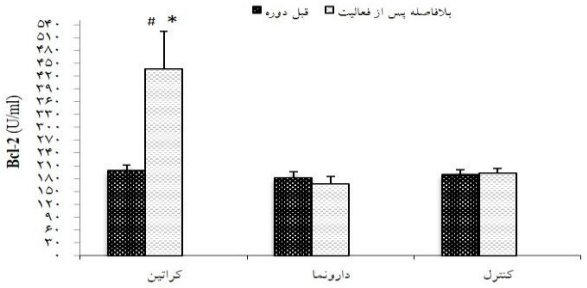
جدول- ۱ ویژگی فیزیولوژیکی آزمودنی‌های مورد مطالعه گروه مکمل و دارونما

گروه	سن	وزن	قد	درصد چربی
مکمل	۴۶/۳۶±۵/۷۴	۷۸/۳۶±۶/۹۲	۱۷۲/۲۵±۳/۱۵	۱۸/۶۷±۳/۱۷
دارونما	۴۴/۸۲±۵/۱۳	۷۶/۵۴±۶/۳۸	۱۷۳/۸۶±۳/۸۲	۱۹/۱۱±۳/۴۳
کنترل	۴۵/۹۳±۵/۵۸	۷۷/۳۷±۶/۶۳	۱۷۳/۴۲±۳/۵۳	۱۸/۹۵±۳/۴۳

یافته ها

با توجه به نتایج آزمون تعیین نرمالیته انجام شده، داده های هر سه گروه دارای توزیع طبیعی با واریانس های همسانی بودند. اختلاف معناداری بین هیچ یک از متغیرهای سه گروه مکمل، دارونما و کنترل در اندازه گیری های پیش آزمون مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$) در گروه مکمل، Bcl-2 بلافاصله پس از فعالیت حاد (۴۳۶/۶۰±۸۸/۱۹ واحد بین المللی در میلی لیتر) به میزان ۱۱۸/۷۸ درصد نسبت به سطح استراحتی (۱۹۹ /۵۶±۲۸/۴۷ واحد بین المللی در میلی لیتر) قبل دوره بطور معناداری افزایش یافته بود ($p<۰/۰۵$) (نمودار شماره ۱). میزان Bcl-2 در گروه دارونما قبل دوره ۱۸۲/۰۰±۱۳/۴۴ واحد بین المللی در میلی لیتر بود که بلافاصله بعد فعالیت حاد با کاهش ۷/۳۶ درصد، سطح آن به ۱۶۸/۶۰±۱۷/۷۲ واحد بین المللی در میلی لیتر رسید هرچند که این کاهش از لحاظ آماری معنادارد نبود ($p>۰/۰۵$) (نمودار ۱). سطوح قبل دوره ی Bax در گروه دارونما ۱۲/۱۲±۰/۷۳ نانوگرم در میلی لیتر بود که مقدار آن بلافاصله پس از فعالیت حاد با افزایش معنادار ۱۷/۹۸ درصدی به ۱۴/۳۰±۱/۲۵ نانوگرم در میلی لیتر رسید ($p<۰/۰۵$) (نمودار ۲). در گروه مکمل سطح قبل دوره Bax ۱۳/۱۷±۱/۳۴ نانوگرم در میلی لیتر بود که پس از فعالیت حاد با افزایش اندک ۲/۲۰ درصدی به ۱۳/۴۶±۲/۶۹ نانوگرم در میلی لیتر رسید ($p>۰/۰۵$) (نموار ۲۱). باتوجه به تفاوت واحد اندازه گیری Bax و Bcl-2، نسبت Bcl-2 به Bax به صورت نسبت درصد تنظیم شد، و مشاهده گردید که درصد تغییر نسبت Bcl-2 به Bax در گروه دارونما پس از فعالیت کاهش ($p<۰/۰۵$) و در گروه مکمل افزایش یافته بود ($p<۰/۰۵$) که بطور معناداری با سطوح قبل دوره تفاوت داشتند (نمودار ۳). در هیچکدام از متغیرهای گروه کنترل تغییر معناداری مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

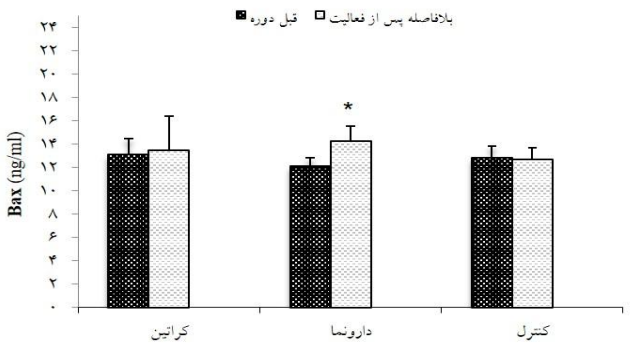
[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]



نمودار شماره ۱: اثر مکمل سازی کراتین و فعالیت حاد مقاومتی بر سطوح پروتئین Bcl-2 در دو گروه کنترل، مکمل و دارونما

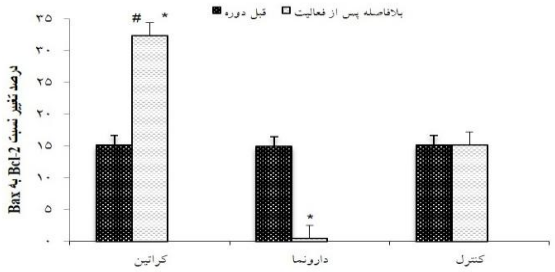
*: تفاوت معنادار با سطوح قبل دوره (استراحتی) ($p\leq ۰/۰۵$)

تفاوت معنادار با گروه کنترل و دارونما ($p\leq ۰/۰۵$)



نمودار شماره ۲: اثر مکمل سازی کراتین و فعالیت حاد مقاومتی بر سطوح پروتئین Bax در دو گروه کنترل، مکمل و دارونما

*: تفاوت معنادار با سطوح قبل دوره (استراحتی) ($p\leq ۰/۰۵$)



نمودار شماره ۳: اثر مکمل سازی کراتین و فعالیت حاد مقاومتی بر درصد تغییر نسبت Bcl-2 به Bax در دو گروه کنترل، مکمل و دارونما

*: تفاوت معنادار با سطوح قبل دوره (استراحتی) ($p\leq ۰/۰۵$)

تفاوت معنادار با گروه کنترل و دارونما ($p\leq ۰/۰۵$)

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

بحث

امروزه تمرینات مقاومتی بخش مهمی از تمرین قدرتی مورد نیاز ورزشکاران و برنامه تمرینی دیگر اقشار جامعه در کسب سلامتی و دوری از بیماریهای مختلف است. جهت سازگاری منظم برای رسیدن به اهداف تمرینی، انجام فعالیتهای حاد مقاومتی شدید و پیشرونده ضروری است (۴۵). فعالیت حاد ورزشی بعنوان یکی از منابع استرس سلولی با ایجاد چالش در توانایی زنده ماندن سلول ها می تواند علاوه بر بروز نکروز، التهاب و لیز شدن سلولی سبب مرگ برنامه ریزی شده یا آپوپتوزیس شود (۱۶). مسیرهای پیام رسانی مختلفی سلول را به سوی مرگ برنامه ریزی شده یا آپوپتوز می برند که در این فرآیند پروتئین های ویژه ای به عنوان فاکتورهای آپوپتوزی نقش دارند. این پروتئین ها عاملی هستند که در نهایت ترکیبات کلیدی سلول همچون پروتئین های ساختاری اسکلت سلولی و پروتئین های هسته ای را تخریب می کنند (۸). پروتئین های خانواده Bcl-2 مهمترین این نوع پروتئین ها در تنظیم آپوپتوزیس هستند که به دو نوع پروتئین های جداگانه ضد آپوپتوزی (Bcl-2, Bcl-XL) و پیش آپوپتوزی (Bax, Bid) تقسیم می شوند. حساسیت سلول به آپوپتوز به تعادل و نسبت فاکتورهای پیش آپوپتوزی و ضد آپوپتوزی بستگی دارد و در حقیقت نسبت متوسط این پروتئین ها سرنوشت سلول را تعیین می کند (۴۷و ۴۶و ۸). بنابراین در مطالعه حاضر ما به بررسی اثر فعالیت حاد ورزش مقاومتی بر سطوح این پروتئین ها و اثر احتمالی مکمل کراتین بر آنها پرداختیم. فرض ما این بود که کراتین با توجه به خاصیت کاهنده TNF-α (سرکوب مسیرخارجی و کاهش کاسپاز ۸ که موجب افزایش Bax و سرکوب Bcl-2 می شود)، p53 (که موجب افزایش Bax) و جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم c با استحکام غشا میتوکندری، می تواند حیات سلول در حین استرس ورزشی را بالا ببرد. نتایج مطالعه ما بطور کلی نشان داد که یک وهله فعالیت حاد مقاومتی شدید موجب افزایش معنادار Bax و کاهش Bcl-2 (غیرمعنادار) و کاهش معنادار نسبت Bcl-2 به Bax در گروه دارونما ولی افزایش معنادار این نسبت در گروه مکمل شد که این نتایج بیانگر اثر کراتین در حفظ حیات سلول تحت شرایط استرس ورزشی شدید است.

مطالعات بسیار اندکی در خصوص اثر فعالیت حاد روی Bcl-2 و Bax انجام شده است که با توجه به تفاوت اندازه گیری ها از بافت های مختلف و تفاوت در نوع و شدت فعالیت، آزمودنی های مختلف و زمان اندازه گیری نتایج ناهمسویی گزارش شده است (۴۹و۴۸و۲۲و۱۰).

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که Bax پس از فعالیت حاد مقاومتی در گروه دارونما نسبت به سطوح استراحتی افزایش یافت. هرچند تابحال هیچ مطالعه ای سطوح سرمی Bax در پاسخ به فعالیت مقاومتی را بررسی نکرده است بهرحال همسو با نتایج مطالعه ما در خصوص سطوح Bax پس از فعالیت حاد ورزشی، در مطالعه ای سطوح پروتئین Bax عضلانی پس از فعالیت حاد اکسنتریک افزایش یافته بود (۳۴و ۲۳). در مطالعه ای دیگر روی ورزشکاران معمولی، اثر سه وهله جداگانه دو ۴۰ دقیقه ای شامل وهله اول دو سراشیبی[1]، سپس ۴۰ دقیقه سطح معمولی و وهله سوم دوباره دو سراشیبی با شدت ۷۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی روی Bax در سلولهای سیستم ایمنی ارزیابی شد. نتایج نشان داد غلظت Bax پس از اولین وهله بیشتر از دو وهله دیگر بود (۱۱). هرچند که در مطالعه ای ۲ ساعت دوچرخه سواری با شدت ۶۰ درصد حداکثر اکسیژن مصرفی اثری بر سطح این پروتئین در عضله نداشته است (۲۱) بهرحال تفاوت در نوع تمرین (هوازی) و محل اندازه گیری ممکن است اختلاف نتیجه را توجیه کند. نتیجه ی دیگر مطالعه حاضر، این بود که سطوح Bax در گروه مکمل با وجود انجام فعالیت شدید مشابه گروه دارونما، تغیر معناداری نسبت به سطوح استراحتی نداشت. اگرچه مکانیسم فرآیند

[1] . Downhill

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

جلوگیری از این افزایش بطور واضحی مشخص نیست اما با توجه به اینکه Bcl-2 مانع افزایش Bax می شود (۵۰) و در این مطالعه نیز شاهد افزایش Bcl-2 در گروه مکمل کراتین هستیم پس بنظر می رسد افزایش Bcl-2 یکی از مکانسیم های سرکوب Bax بوده باشد. همچنین با توجه به اینکه Bax می تواند تحت تاثیر TNF-α از مسیر ناحیه فراخوانی کاسپاز (ARC[1]) (۹) و p53 میتوکندریایی افزایش یابد (۵۰) و مکمل کراتین از افزایش این عوامل در حین فعالیت ورزشی حاد جلوگیری می کند (۳۷و ۳۱)، احتمالا کراتین با سرکوب این عوامل نیز مانع افزایش پروتئین Bax در آزمودنی های این گروه شده است، با این حال نیاز به مطالعات بیشتری برای بررسی این مکانیسم وجود دارد.

نتایج مطالعه در خصوص Bcl-2 نشان داد که فعالیت حاد ورزشی باعث کاهش آن نسبت به سطوح استراحتی می شود هرچند این کاهش از لحاظ آماری احتمالاً به دلیل کمبود حجم نمونه یا تفاوت های فردی معنادار نبود که این نتیجه با محدود مطالعات انجام شده ی قبلی در زمینه اثر فعالیت حاد ورزشی بر سطوح عضلانی Bcl-2 همسو می باشد (۲۱و ۱۰). یکی از دلایل کاهش Bcl-2 می تواند ناشی از افزایش Bax بوده باشد (۱۰) (که در نتایج ما نیز با افزایش Bax همراه بود)، در هر صورت سلول با کاهش سطوح Bcl-2 بسوی آپوپتوز هدایت می شود (۹). اما گروهی که مکمل کراتین مصرف کرده بودند سطوح Bcl-2 پس از فعالیت مقاومتی به میزان ۱۱۸/۷۸ درصد نسبت به سطوح استراحتی افزایش یافته بود که در گروه دارونما عکس این نتیجه مشاهده شد. کاهش p53 میتوکندریایی ناشی از مصرف کراتین (۳۷) ممکن است در سرکوب نکردن Bcl-2 از طریق کاهش Bax موثر بوده باشد، اما دلیل افزایش این سطوح Bcl-2 در اثر مصرف کراتین مشخص نیست هرچند در مطالعه ای مکمل کراتین فسفات بیان Bcl-2 در سلولهای قلب رتها را افزایش داده است (۵۱)، بهرحال افزایش Bcl-2 می تواند با تحکیم دیواره میتوکندری، سرکوب Bax، جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم c، تنظیم کلسیم رها شده از سارکوپلاسمیک و کاهش اثر ROS ناشی از فعالیت حاد ورزشی حیات سلول را بالا برد و از آپوپتوز ناشی از استرس سلول جلوگیری کند (۱۵و ۸). در این مطالعه افزایش Bcl-2 با عدم افزایش Bax در اثر مصرف کراتین همراه بود، با توجه به اینکه تاکنون هیچ مطالعه ای به بررسی اثر کراتین بر سطوح Bcl-2 نیز نپرداخته است مقایسه این نتیجه با مطالعات قبلی امکان پذیر نیست بهر حال در مطالعه ای کراتین باعث جلوگیری از رهاسازی سیتوکروم c شده است (۳۲) که یکی از مکانیسم های آن ممکن است افزایش Bcl-2 باشد.

نسبت Bcl-2 به Bax نزدیکترین ارتباط مربوط به تعیین ادامه حیات یا مرگ آپوپتوزی سلول ها را دارد (۱۵و ۹و ۳). در این مطالعه درصد تغییر نسبت Bcl-2 به Bax در گروه دارونما پس از انجام فعالیت حاد مقاومتی نسبت به سطوح استراحتی بطور معناداری کاهش یافت که کاهش این نسبت پس از فعالیت حاد ورزشی در مطالعه ای نیز گزارش شده است (۵۲) و نتیجه مطالعه ما با آنها همسو می باشد. به نظر می رسد استرس ایجاد شده ی ناشی از فعالیت حاد مقاومتی با افزایش فاکتورهای آپوپتوز مثل سایتوکین ها، گلوکوکورتئیدها، ROS، فاکتورهای التهابی و افزایش کنترل نشده ی کلسیم سیتوزولی همراه بوده است و سلول ها را به سمت آپوپتوز سوق داده است (۱۶). اما این نسبت در گروهی که کراتین مصرف کرده بودند نسبت به سطح استراحتی افزایش یافته بود. این نتیجه اشاره به این موضع دارد که کراتین علی رغم وجود استرس ورزشی احتمالاً با تعدیل فاکتورهای القای آپوپتوز داخلی Bax ، p53 (۳۷) و جلوگیری از رهسازی سیتوکروم c (۳۲) و همچنین سرکوب فاکتورهای خارجی مثل TNF-α (۳۱) و ROS (۵۳)، نسبت Bcl-2 به Bax را به نفع حیات سلول ها بالا

[1]. Caspase recruitment domain

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

برده است و می تواند اثر محافظتی در ایجاد آپوپتوزیس داشته باشد.

با توجه به بررسی های انجام شده احتمالاً مطالعه حاضر اولین تحقیق در خصوص اثر بارگیری کراتین بر دو شاخص سیستمیک سرمی Bcl-2، Bax و نسبت آنها در فعالیت مقاومتی حاد شدید مردان میانسال باشد بنابراین و به دلیل نبود گروه کنترل، افزایش یا کاهش متغیرهای تحقیق حاضر باید با احتیاط تفسیر شود و مطالعات بعدی نیز این نتایج را تایید کنند. بهرحال تحقیق حاضر دارای سایر محدودیت ها مثل عدم اندازه گیری آپوپتوز در جمعیت های مختلف سلولی، عضله، قلب و ...، عدم اندازه گیری سایر فاکتورهای القا کننده یا ضد آپوپتوز سلولی بود. پیشنهاد می شود مطالعات آینده به بررسی اثر کراتین بر موارد مذکور با در نظر گرفتن آزمودنی های بیشتر در سنین، سطح مختلف آمادگی آزمودنی ها و سایر متغیرهای فعالیت مقاومتی (شدت، حجم، زمان استراحتی) باشد.

نتیجه گیری

بر اساس مطالعه حاضر فعالیت حاد مقاومتی شدید منجر به افزایش Bax بعنوان یک فاکتور مهم آپوپتوزیس از مسیر میتوکندریایی و کاهش Bcl-2 بعنوان فاکتور ضد آپوپتوزی می شود، همچنین نسبت Bcl-2 به Bax که تعیین کننده مرگ یا حیات سلول است کاهش می یابد. بهرحال بارگیری هفت روزه کراتین نه تنها از افزایش پروتئین Bax جلوگیری کرد بلکه موجب افزایش Bcl-2 و همچنین افزایش نسبت Bcl-2 به Bax شود. این نتایج اثر مثبت کراتین در در حفظ حیات سلول و تعدیل آپوپتوز آن تحت استرس فعالیت حاد مقاومتی شدید نقش داشته باشد. بر این اساس پیشنهاد می شود ورزشکارانی که انجام فعالیت های شدید ورزشی برای آنها اجتناب ناپذیر است، بویژه ورزشکاران مبتدی، می توانند جهت تعدیل آپوپتوز از این خاصیت مکمل کراتین بهره مند شوند.

تشکر و قدردانی

از آزمودنی ها و همه عوامل اجرایی مطالعه حاضر تشکر و قدردانی می گردد.

Reference

1.Marzetti E, Privitera G, Simili V, Wohlgemuth SE, Aulisa L, Pahor M, et al. Multiple pathways to the same end: mechanisms of myonuclear apoptosis in sarcopenia of aging. The Scientific World Journal 2010;10:340-9.

2.Sadowski-Debbing K, Coy JF, Mier W ,Hug H, Los MJ. Caspases-their role in apoptosis and other physiological processes as revealed by knock-out studies. Archivum immunologiae et therapiae experimentalis 2002;50:19-34.

3.Krüger K, Mooren FC. Exercise-induced leukocyte apoptosis. Exerc Immunol Rev 2014;20:117-34.

4.Wang Z-B, Liu Y-Q, Cui Y-F. Pathways to caspase activation. Cell biology international 2005;29:489-96.

5.Wong R. Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment. J Exp Clin Cancer Res 2011;30:87.

6.Upadhyay D ,Panduri V, Ghio A, Kamp DW. Particulate matter induces alveolar epithelial cell DNA damage and apoptosis: role of free radicals and the mitochondria. American journal of respiratory cell and molecular biology 2003;29:180-7.

7.Kim S-E, Ko I-G, Kim B-K, Shin M-S, Cho S, Kim C-J, et al. Treadmill exercise prevents aging-induced failure of memory through an increase in neurogenesis and suppression of apoptosis in rat hippocampus. Experimental gerontology 2010;45:357-65.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

8.Skommer J, Wlodkowic D, Deptala A. Larger than life: mitochondria and the Bcl-2 family. Leukemia research 2007;31:277-86.
9.Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. Nature reviews Molecular cell biology 2008;9:47-59.
10.Yang Y, Jemiolo B, Trappe S. Proteolytic mRNA expression in response to acute resistance exercise in human single skeletal muscle fibers. Journal of Applied Physiology 2006;101:1442-50.
11. Park K-S, Sedlock DA, Navalta JW. Exercise-Induced Muscle Damage and Apoptotic Protein Expression in Immune Cells. The FASEB Journal 2007;21:A1345.
12.Attardi LD. The role of p53-mediated apoptosis as a crucial anti-tumor response to genomic instability: lessons from mouse models. Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis 2005;569:145-57.
13.Viña J, Gomez-Cabrera MC, Borras C, Froio T, Sanchis-Gomar F, Martinez-Bello VE, et al. Mitochondrial biogenesis in exercise and in ageing. Advanced drug delivery reviews 2009;61:1369-74.
14.Neto JCR, Lira FS, Oyama LM, Zanchi NE, Yamashita AS, Batista Jr ML, et al. Exhaustive exercise causes an anti-inflammatory effect in skeletal muscle and a pro-inflammatory effect in adipose tissue in rats. European journal of applied physiology 2009;106:697-704.
15.Quadrilatero J, Alway SE, Dupont-Versteegden EE. Skeletal muscle apoptotic response to physical activity: potential mechanisms for protection. Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism 2011;36:608-17.
16.Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. Medicine and science in sports and exercise 2001;33:393-6.
17.Fisher-Wellman K, Bloomer RJ. Acute exercise and oxidative stress: a 30 year history. Dynamic Medicine 2009;8:1.
18.Sharafi H, Rahimi R. The effect of resistance exercise on p53, caspase-9, and caspase-3 in trained and untrained men. The Journal of Strength & Conditioning Research 2012;26:1142-8.
19.Koçtürk S, Kayatekin B, Resmi H, Açıkgöz O, Kaynak C, Özer E. The apoptotic response to strenuous exercise of the gastrocnemius and solues muscle fibers in rats. European journal of applied physiology 2008;102:515-24.
20.Billen L, Shamas-Din A, Andrews D. Bid: a Bax-like BH3 protein. Oncogene. 2008;27:S93-S104.
21.Quadrilatero J, Bombardier E ,Norris SM, Talanian JL, Palmer MS, Logan HM, et al. Prolonged moderate-intensity aerobic exercise does not alter apoptotic signaling and DNA fragmentation in human skeletal muscle. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2010;298:E534-47.
22.Ko I-G, Kim S-E, Kim C-J, Jee Y-S. Treadmill exercise alleviates aging-induced apoptosis in rat cardiac myocytes. International Journal of Gerontology 2013;7:152-7.
23.Kerksick CM, Kreider RB, Willoughby DS. Intramuscular adaptations to eccentric exercise and antioxidant supplementation. Amino acids 2010;39:219-32.
24.Sandri M, Podhorska-Okolow M, Geromel V, Rizzi C, Arslan P, Franceschi C, et al. Exercise induces myonuclear ubiquitination and apoptosis in dystrophin-deficient muscle of mice. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology 1997;56:45-57.
25.Cooper D. The Balance between Life and Death: Defining a Role for Apoptosis in Aging. Journal of Clinical and Experimental Pathology 2012;4:2161-0681.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

26.Rawson ES, Venezia AC. Use of creatine in the elderly and evidence for effects on cognitive function in young and old. Amino acids 2011;40:1349-62.
27.Wyss M, Schulze A. Health implications of creatine: can oral creatine supplementation protect against neurological and atherosclerotic disease? Neuroscience 2002;112:243-60.
28.Sestili P, Martinelli C, Colombo E, Barbieri E, Potenza L, Sartini S, et al. Creatine as an antioxidant. Amino acids 2011;40:1385-96.
29.Deminice R, Jordao AA. Creatine supplementation reduces oxidative stress biomarkers after acute exercise in rats. Amino Acids 2012;43:709-15.
30.Guidi C, Potenza L, Sestili P, Martinelli C, Guescini M, Stocchi L, et al. Differential effect of creatine on oxidatively-injured mitochondrial and nuclear DNA. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects 2008;1780:16-26.
31.Deminice R, Rosa FT, Franco GS, Jordao AA, de Freitas EC. Effects of creatine supplementation on oxidative stress and inflammatory markers after repeated-sprint exercise in humans. Nutrition 2013;29:1127-32.
32.Zhu S, Li M, Figueroa BE, Liu A, Stavrovskaya IG, Pasinelli P, et al. Prophylactic creatine administration mediates neuroprotection in cerebral ischemia in mice. The Journal of neuroscience 2004;24:5909-12.
33.Khodapasand E, Jafarzadeh N, Farrokhi F, Kamalidehghan B, Houshmand M. Is bax/bcl-2 ratio considered as a prognostic marker with age and tumor location in colorectal cancer? Iranian biomedical journal 2015;19:69.
34.Kerksick C, Taylor L ,Harvey A, Willoughby D. Gender-related differences in muscle injury, oxidative stress, and apoptosis. Medicine+ Science in Sports+ Exercise. 2008;40:1772.
35.Adhihetty PJ, Taivassalo T, Haller RG, Walkinshaw DR, Hood DA. The effect of training on the expression of mitochondrial biogenesis-and apoptosis-related proteins in skeletal muscle of patients with mtDNA defects. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2007;293:E672-E80.
36.Boroujerdi S, Rahimi R. The apoptotic response to resistance exercise with different intensities in athletes. Medcina dello Sport 2011;64:31-44.
37.Rahimi R, Mirzaei B, Rahmani-Nia F, Salehi Z. Effects of creatine monohydrate supplementation on exercise-induced apoptosis in athletes: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences 2015;20:733.
38.Loenneke JP, Barnes JT, Wilson JM, Lowery RP, Isaacs MN, Pujol TJ. Reliability of field methods for estimating body fat. Clinical physiology and functional imaging 2013;33:405-8.
39.Brzycki M. Strength testing—predicting a one-rep max from reps-to-fatigue. Journal of Physical Education, Recreation & Dance 1993;64:88-90.
40.Demant T, Rhodes E. Effects of creatine supplementation on exercise performance. Sports medicine 1999;28:49-60.
41.Derave W, Marescau B, Eede EV, Eijnde BO, De Deyn PP, Hespel P. Plasma guanidino compounds are altered by oral creatine supplementation in healthy humans. Journal of Applied Physiology 2004;97:852-7.
42.Faraji H, Arazi H, Vatani DS, Hakimi M. The effects of creatine supplementation on sprint running performance and selected hormonal responses. South African Journal for Research in Sport, Physical Education & Recreation (SAJR SPER) 2010;32:31-39.
43.Zuniga JM, Housh TJ, Camic CL, Hendrix CR, Mielke M, Johnson GO, et al. The effects of creatine monohydrate loading on anaerobic performance and one-repetition maximum strength. The Journal of Strength & Conditioning Research 2012;26:1651-6.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]

44.Tarantino G, Scopacasa F, Colao A, Capone D, Tarantino M, Grimaldi E, et al. Serum Bcl-2 concentrations in overweight-obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2011;17:5280-8.
45.Krüger K, Agnischock S, Lechtermann A, Tiwari S, Mishra M, Pilat C, et al. Intensive resistance exercise induces lymphocyte apoptosis via cortisol and glucocorticoid receptor-dependent pathways. Journal of Applied Physiology. 2011;110:1226-32.
46.Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology 2007;35:495-516.
47.Gopisetty G, Ramachandran K, Singal R. DNA methylation and apoptosis. Molecular immunology 2006;43:1729-40.
48.Quadrilatero J ,Rush JW. Increased DNA fragmentation and altered apoptotic protein levels in skeletal muscle of spontaneously hypertensive rats. Journal of Applied Physiology 2006;101:1149-61.
49.Stupka N, Lowther S, Chorneyko K, Bourgeois J, Hogben C, Tarnopolsky M .Gender differences in muscle inflammation after eccentric exercise. Journal of Applied Physiology 2000;89:2325-32.
50.Bagci E, Vodovotz Y, Billiar T, Ermentrout G, Bahar I. Bistability in apoptosis: roles of bax, bcl-2, and mitochondrial permeability transition pores. Biophysical journal 2006;90:1546-59.
51.Yan P, Chen S, Li Z, Zhang J, Xue J, Wang W, et al. Effect of exogenous phosphocreatine on cardiomycytic apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax after cardiopulmonary resuscitation in rats. World J Emerg Med 2011;2:291-5.
52.Gabriella M, Vincenzo M, Marco T, Bruna P, Alessandra G, Matteo AR, et al. The modulation of sirtuins and apoptotic proteins in rats after exhaustive exercise. Open Journal of Molecular and Integrative Physiology 2012;2: 65-74.
53.Guimaraes-Ferreira L, Pinheiro CHJ, Gerlinger-Romero F, Vitzel KF, Nachbar RT, Curi R, et al. Short-term creatine supplementation decreases reactive oxygen species content with no changes in expression and activity of antioxidant enzymes in skeletal muscle. European journal of applied physiology 2012;112:3905-11.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-22]