

Darinka Purg¹, Sebastjan Bevc²

Akutna okvara ledvic mladega boksarja – pomen uživanja kreatinskih pripravkov, prikaz kliničnega primera

Acute Kidney Injury in a Young Boxer – the Importance of Creatine Supplementations, Case Report

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutna okvara ledvic, kreatin, kreatinski pripravki

Akutna okvara ledvic predstavlja hiter upad glomerulne filtracije. Kaže se z naraščanjem serumskih koncentracij sečnine in kreatinina ter zmanjšanjem količine izločenega seča. Vzroki zanjo so številni, v nekaterih primerih pa lahko o neposrednem vzroku le sklepamo. Kreatin nastaja v našem telesu, drugo polovico zalog v telo vnesemo s hrano. V strokovni literaturi lahko najdemo objavljene številne raziskave o varnosti pripravkov kreatina, a med njimi tudi raziskave, ki poročajo o pojavu neželenih stranskih učinkov uživanja kreatina. Primer predstavlja 18-letnega športnika z akutno okvaro ledvic, ki bi jo lahko povzročilo uživanje kreatina. Po prenehanju uživanja kreatina in ob simptomatskem zdravljenju, vključno s hemodializo, se je ledvična funkcija normalizirala.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute kidney injury, creatine, creatine supplementation

Acute kidney injury, a rapid decline in glomerular filtration, is shown as increase in serum urea and creatinine concentrations and reduction of urine excretion. There are many known causes, but about some we can only assume. Creatine is produced in our bodies and also absorbed from food. So far several studies on the safety of creatine supplementations were published, but also unexpected side effects of creatine use were reported. We report a case of an 18-year-old athlete with acute renal failure, which could be caused by creatine supplementation intake. After cessation of creatine and the symptomatic treatment, including hemodialysis, the renal function went back to normal.

¹ Darinka Purg, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor; darinka504@gmail.com

² Doc. dr. Sebastjan Bevc, dr. med., Oddelek za nefrologijo, Klinika za interno medicino, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

UVOD

Akutna okvara ledvic (AOL) je definirana kot hitro – v nekaj urah ali dneh – upadanje glomerulne filtracije (GF), ki se kaže z naraščanjem serumskih koncentracij sečnine in kreatinina ter zmanjšanjem količine izločenega seča (1). Lahko jo opredelimo s klasifikacijo RIFLE, kar pomeni:

- R – tveganje za okvaro (angl. *risk*),
- I – okvara (angl. *injury*),
- F – odpoved (angl. *failure*),
- L – izguba ledvične funkcije (angl. *loss*) in
- E – končna ledvična odpoved (angl. *end stage kidney disease*).

Glede na vzrok AOL delimo v tri skupine:

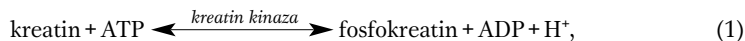
- AOL zaradi zmanjšane prekrvitve ledvic (55–60%),
- intrinzična AOL zaradi poškodbe ledvičnega parenhima (35–40%) in
- AOL zaradi nenadne zapore votlega sistema sečil (<5%).

Zmanjšana prekrvitev ledvic je lahko posledica hipovolemije (krvavitev; izguba iz prebavil – bruhanje, driska; izguba skozi ledvice – obilna diureza; izguba preko kože in sluznic – opekline, znojenje), izgube v tretji prostor (vnetje trebušne slinavke, zmečkaninski sindrom, hipoalbuminemija), zmanjšane minutnega volumna srca (bolezen srčne mišice, zaklopk, osrčnika, pljučna hipertenzija, pljučna embolija, mehanično predihavanje s pozitivnim tlakom), sistemske vazodilatacije (zdravila, sepsa, anafilaksija, jetrna odpoved), ledvične vazokonstrikcije (noradrenalin, ergotamin, jetrna bolezen, sepsa, hiperkalcemija), zdravil, ki akutno okvarijo avto-regulacijo in zmanjšajo GF (zaviralci encima angiotenzinske konvertaze (angl. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACEI) ob zožitvi

ledvičnih arterij, uporaba nesteroidnih anti-revmatikov (NSAR) ob kronični ledvični bolezni). Poškodbo ledvičnega parenhima predstavljajo akutna tubulna nekroza (zaradi ledvične ishemije ali delovanja nefrotoksičnih snovi), vaskulitisi in glomerulonefritisi, akutni procesi v tubulointersticiju in zapora velikih ledvičnih žil. Zapora votlega sistema sečil je lahko na nivoju sečevoda, sečnega mehurja ali sečnice.

Na diagnozo AOL pomislimo po zbranih anamnestičnih podatkih, kliničnem pregledu, pregledu uporabe zdravil, laboratorijskih podatkih in slikovnih metodah, poslužujemo pa se tudi ledvične biopsije. AOL je pogosto asimptomatska, glede na vzrok pa se lahko kaže z različnimi kliničnimi znaki. Pojavita se lahko oligurija (količina izločenega seča je manjša od 400 ml/dan) ali anurija (količina izločenega seča je manjša od 100 ml/dan), motnje elektrolitskega in kislinsko-baznega ravnovesja. Zdravimo jo vzročno in podporno. Ob pojavu uremičnega sindroma, odporne hipervolemije, hiperkaliemije in metabolne acidoze se kot nadomestno zdravljenje uporablja hemodializa (1, 2).

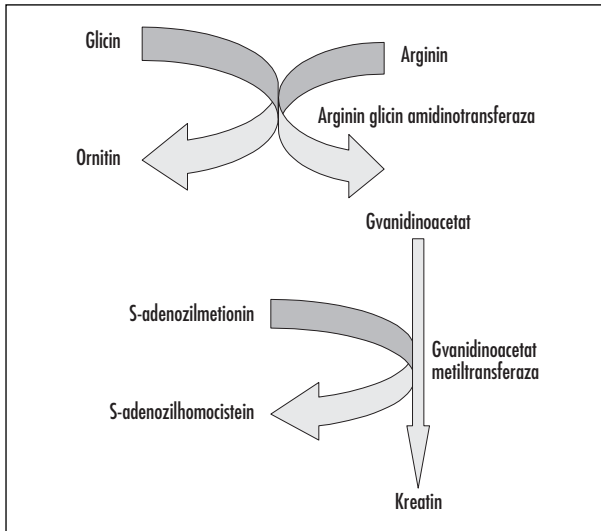
Kreatin nastaja v naših telesih v jetrih, ledvicah in trebušni slinavki iz aminokislin glicina in arginina (slika 1) (3). Preko krvi se nato prenese v tkiva, ki imajo veliko potrebo po energiji. Največ ga najdemo v mišičnih celicah (več kot 95%), možganih, očeh, ledvicah in modih. Njegova funkcija v celicah je povečanje zaloge fosfokreatina, ki je nujno potreben za vzdrževanje homeostaze adenozin trifosfata (angl. *adenosine 5'-triphosphate*, ATP) v celicah. ATP predstavlja kratkotrajno zalogo energije mišične celice, ki je tako odpornejša na hitra nihanja po potrebah energije in posledično poškodbe in celično smrt (3, 4). Kemična reakcija pretvorbe kreatina je prikazana v enačbi 1:



kjer je H^+ vodikov ion in ADP adenozin 5'-difosfat (angl. *adenosine 5'-diphosphate*).

Kreatin in fosfokreatin se neencimsko prenavljata v kreatinin. Kreatin v telo vnašamo tudi z uživanjem mesa in mesnih izdelkov, kar predstavlja 50% zalog kreatina. Zaradi vloge

pri shranjevanju energije in posledične povečane mišične moči ob kratkotrajnih, a intenzivnih obremenitvah je še posebej priljubljen pri športnikih, ki ga uporabljajo kot prehran-



Slika 1. Nastajanje kreatina v telesu.

ski nadomestek v obliki praška kot kreatin monohidrat in kreatin etil ester (3, 4).

Do sedaj so bile objavljene številne raziskave o varnosti pripravkov kreatina. Objavljene pa so bili tudi primeri bolnikov, pri katerih so se pojavili stranski učinki uživanja pripravkov kreatina, med njimi tudi AOL. Primer predstavlja mladega športnika, boksarja, z AOL, ki bi lahko nastopila kot posledica uživanja kreatina.

PRIKAZ PRIMERA

Osemnajstletni bolnik je bil sprejet na Kliniko za pediatrijo Univerzitetnega kliničnega centra Maribor zaradi en mesec trajajočih bolečin obojestransko ledveno. Zadnje tri mesece pred sprejemom je imel pogoste glavobole, slabosti in bolečine v mišicah. Zadnji mesec se je pojavila bolečina obojestransko ledveno, ki je trajala 2–3 dni. Takrat ni opazil sprememb v odvajanju seča, pekočih mikcij ni imel, povišane telesne temperature si ni nameril. Užival je veliko tekočin, po čemer so se bolečine umirile. Nato se je pojavila bolečina okrog popka in pasasto po zgornjem delu trebuha, širila se je ledveno obojestransko. Občutil je slabost, sililo ga je na bruhanje, pojavil se je močan glavobol, večkrat je odvajal tekoče blato, nameril si je povišano telesno temperaturo do 38 °C in odvajal je manj seča. Zaradi bole-

čin je zaužil 1 tableto (tbl) paracetamola, 2 tbl acetilsalicilne kisline in 1 tbl NSAR (nesteroidni antirevmatik). Zadnja tri leta je redno treniral boks, zadnji mesec je bil na treningih manj pogosto. Užival je prašek kreatina v nizki vzdrževalni dozi (10 čajnih žličk v treh mesecih, 1 čajna žlička je približno 5 g kreatina). Dnevno je popil približno 2 l tekočine, oteklina ni opazal. Zaradi občasnih bolečin v mišicah je jemal tbl paracetamola, NSAR skupno samo 2 tbl. V družini ni bilo bolezni ledvic. Alergij ni navajal.

Ob sprejemu je bil blago bolečinsko prizadet, orientiran, letom primerno razvit in prehranjen, evpnoičen, subfebrilen (37,3 °C), anikteričen, acianotičen, koža je bila topla, suha, primerne turgorja, periferne bezgavke niso bile povečane, krvni tlak je bil izmerjen 130/85 mmHg, telesna teža 72,5 kg. Nad pljuči so bili obojestransko slišni posamezni bazalni inspiratorni poki. Srčna akcija je bila ritmična, normokardna, slišen je bil tih sistolni šum levo parasternalno. Trebuh je bil v nivoju prsnega koša, mehak, palpatorno občutljiv okoli popka in obojestransko ledveno. Periferni pulzi so bili simetrično tipni, periferni edemi niso bili prisotni.

EKG je pokazal sinusni ritem s frekvenco 80/min, intermediarno srčno os, PQ-doba 0,12 s, QT-doba 0,34 s, brez motenj ritma ali znakov za obremenitev.

V laboratoriju ob sprejemu v kompletni krvni sliki in razmazu ni bilo odstopanj od normalnih vrednosti, v biokemičnih preiskavah je bila zvišana vrednost C-reaktivnega proteina (25 mg/l), sedimentacije eritrocitov (40 mm/h), močno zvišane vrednosti dušičnih retentov (kreatinin 1,189 $\mu\text{mol/l}$, sečnina 14,5 mmol/l), ocenjena GF po enačbi MDRD-raziskave je bila 5 ml/min/1,73 m². Vrednosti elektrolitov (kalij, natrij, klor, kalcij, fosfat) in kislino-baznega ravnotežja so bile normalne, prav tako vrednosti parathormona, vitamina D, folata, krioglobulinov, komplementa in celokupnih protiteles, krožečih, cirkulirajočih imunskih kompleksov, označevalcev tumorjev, jetrnih testov, mioglobina, lipoproteinov ter serumskih proteinov.

Odvzet je bil vzorec krvi za določitev anti-streptolizinskega testa (ASL), protiteles proti citoplazemskim antigenom nevtrofilnih granulocitov (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), jedrnim antigenom (angl. *anti-nuclear antibody*, ANA), deoksiribonukleinski kislini (anti-DNA) in antigenom glomerulne bazalne membrane (anti-GBM), ki so bili vsi, razen zmerno povišanih vrednosti ASL, negativni.

Izvid enkratnega vzorca seča je bil normalen. V 24-urnem seču je bila prisotna blaga proteinurija (0,25 g/2.100 ml seča). Vzorec seča na kvalitativno kulturo seča (po Sanfordu) je ostal sterilan.

Ultrazvok (UZ) trebuha je pokazal povečani ledvici, parenhim primerne debeline, hiper ehogen, brez znakov za zastoj. UZ srca je pokazal normalen izvid. V mejah normale je bil tudi izvid rentgenskega slikanja pljuč in srca.

Ob vztrajanju povišanih vrednosti dušičnih retentov, navajanju bolečin v trebuhu, siljenja na bruhanje je bil bolnik zaradi potrebe po hemodializi (HD) premeščen na Oddelek za nefrologijo Klinike za interno medicino. Vstavili smo mu dvolumenski dializni kate-ter v desno notranjo jugularno veno, preko katerega smo izvedli dve bikarbonatni HD na dializatorju s sintetično necelulozno visoko prepustno membrano iz poliamida površine 1,4 m². Pretok krvi med HD je bil 200 ml/min. Vsaka HD je trajala tri ure, ob priklupu na prvo smo ugotavljali povišane vrednosti krvnega tlaka (160/100 mmHg), ki so se med HD počasi

nižale (151/93 mmHg). Centralni venski tlak (CVT) pred prvo HD je bil 9 cmH₂O, ultrafiltracija je znašala 800 ml. Laboratorijske vrednosti elektrolitov so bile pred HD in po njej v območju normalnih vrednosti, vrednost dušičnih retentov pa so upadle za 40%. Pred začetkom druge HD je znašal CVT 5 cmH₂O, ultrafiltracija ni bila potrebna, vrednosti krvnega tlaka so bile stabilne (okrog 137/84 mmHg). Laboratorijske vrednosti elektrolitov so bile tudi tokrat pred HD in po njej v območju normalnih vrednosti, vrednost dušičnih retentov pa je ponovno upadla za 40%.

Bolnik je vse dni bolnišničnega zdravljenja odvajal primerne količine seča (količine so se gibale od 2.450 do 1.800 ml/24 ur), ob tem so bila nihanja telesne teže minimalna (od 72,5 kg do 71,3 kg). Očistek kreatinina kot ocena GF v 24-urnem seču po dveh dializnih postopkih je bil sicer še vedno zmanjšan (37 ml/min; referenčna vrednost 80–120 ml/min). Po dveh HD smo opazili klinično in laboratorijsko izboljšanje stanja, po desetih dneh bolnišničnega zdravljenja je bila vrednost sečnine normalna (6,6 mmol/l), vrednost kreatinina pa zmerno zvišana (145 $\mu\text{mol/l}$). Bolnika smo brez kliničnih znakov bolezni odpustili. Na kontrolnem pregledu čez 14 dni bolnik ni navajal nobenih težav, vrednosti dušičnih retentov so bile že v mejah normale. Svetovana mu je bila popolna opustitev uživanja kreatina in ostalih beljakovinskih pripravkov.

RAZPRAVA

Kreatin nastaja v celicah jeter, ledvic in trebušne slinavke. V telo ga vnašamo tudi s hrano živalskega izvora. Uživanje pripravkov kreatina povzroča povečanje mišične moči, predvsem pri kratkotrajnih (do 60 s), fizično težjih obremenitvah, zato je še posebej priljubljen pri športnikih, ki ga uživajo kot prehranski dodatek. Znano je, da na Nizozemskem uživa pripravek kreatina kar 3,2% obiskovalcev fitness centrov. Za Slovenijo točnih podatkov nimamo, lahko pa sklepamo, da so številke primerljive z ostalimi evropskimi državami. Še posebej so pripravki kreatina priljubljeni med t. i. bodybilderji. Kreatin ni na listi prepovedanih substanc, velja za neškodljivega in je lahko dosegljiv. Imel naj bi

pozitiven vpliv na nekatere nevrodegenerativne motnje, mišično skeletne bolezni in okvare mitohondrijev (4–12).

Kreatin se nalaga v skeletnih mišicah in izloča večinoma preko ledvic. Uživa se po posebnem režimu. Priporočeni so večji začetni odmerki, ki hitro zvišajo koncentracijo kreatina v serumu in povzročijo večji privzem kreatina v skeletno mišične celice. Po podatkih, dostopnih v strokovni literaturi, naj bi posledično prišlo do povečanja mišične mase že po petih dneh jemanja pripravkov kreatina. Porast telesne mase ob začetnem uživanju večjih odmerkov kreatina (5 g kreatina štirikrat dnevno) pa bi lahko povežali tudi z zadrževanjem vode v telesu (13, 14). Sledi vzdrževalna faza, kjer so odmerki manjši (3 g kreatina enkrat dnevno), vendar se uživajo dlje časa, tudi več mesecev. Priporočljivo je uživanje kreatina istočasno s hrano ali pijačo, bogato z ogljikovimi hidrati, saj izločanje inzulina, ki ga sproži vsebnost ogljikovih hidratov, še dodatno pripomore k shranjevanju kreatina v celice skeletnih mišic (3, 13).

V zadnjih letih je bilo objavljenih več raziskav o varnosti uživanja kreatina. V medijih so se namreč pojavljale trditve, da pripravki kreatina povzročajo mišične krče, poškodbe mišic in okvaro ledvic (13, 14).

Prehrana, bogata z aminokislinami, obremenjuje delovanje ledvic. Pri ljudeh z znano ledvično boleznijo je opisano slabšanje ledvične funkcije po uživanju pripravkov kreatina (12). Nasprotno, pri zdravih prostovoljcih škodljivega vpliva kreatina na ledvično funkcijo raziskave niso potrdile. Robinson s sodelavci je že leta 2000 objavil raziskavo na 48 zdravih prostovoljcih, ki so uživali preparat kreatina po predvideni shemi (začetna doza 5 g kreatina štirikrat dnevno 5 dni, nato vzdrževalna doza 3 g kreatina enkrat dnevno 8 tednov). Opažali so porast serumske koncentracije kreatinina 6 tednov po začetku uživanja kreatina, vendar so bile vrednosti še v območju normalnih. Drugih kliničnih in laboratorijskih znakov, ki bi kazali na ledvično okvaro, niso ugotovili. Zaključili so, da uživanje kreatina v predvidenih začetnih in vzdrževalnih odmerkih ne ogroža zdravja (13). V naslednjih letih so v raziskavah, v katere so bili vključeni zdravi, mladi ljudje, ki so se zmerno ali profesionalno ukvarjali s športom, preučevali vpliv

kreatina na mišično moč in ledvično funkcijo. Povečanja mišične moči niso potrdili, ugotovili pa so porast serumske koncentracije kreatinina in zmanjšanje GF. Slednje so pripisali zgolj ne-encimskemu razpadu kreatina v kreatinin in oceni GF z enačbo na osnovi vrednosti serumskega kreatinina (7, 11, 12). Do enakih zaključkov sta leta 2011 prišla tudi Velema in de Ronde, ki sta opisala primer mladega moškega, pri katerem so teden dni po vsakodnevem uživanju kreatin etil estra in beljakovinskih napitkov ter štirikrat tedensko 1,5 ure trajajočih treningih za moč ugotavljali zvišane vrednosti dušičnih retentov. Moški je bil anamnestično brez težav, klinični pregled in preiskava vzorca seča nista pokazala bolezenskih sprememb. Teden dni po opustitvi uživanja kreatina in beljakovinskih napitkov so bili kontrolni laboratorijski izvidi dušičnih retentov normalni, zato so zvišane vrednosti dušičnih retentov povezovali s pretvorbo kreatina v kreatinin in ne s poslabšanjem ledvične funkcije (4). V raziskavah, kjer so za oceno GF uporabili cistatin C, upada GF ob uživanju kreatina niso beležili, opazili pa so neznačilen porast koncentracije albuminov v seču. Kljub temu da okvare delovanja ledvic niso potrdili, so zaključili, da je potrebna previdnost pri uporabi kreatina pri ljudeh z znanim tveganjem za ledvično bolezen (arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, zmanjšana GF) oz. pri tistih s predhodno znano ledvično boleznijo (14).

Kljub spodbudnim rezultatom raziskav, ki govorijo v prid varnosti uživanja kreatinskih pripravkov, pa v strokovni literaturi najdemo tudi zapise raziskav, ki povišanja dušičnih retentov ob uživanju kreatina niso opisovali zgolj kot posledico presnove kreatina v kreatinin. Že leta 1998 sta Pritchard in Kalra poročala o primeru ledvične okvare ob uporabi pripravkov kreatina. Pri bolniku s prej znano ledvično boleznijo (fokalno segmentno glomeruloskleroza z večkratnimi zagoni nefrotskega sindroma), ki je bila ob terapiji s ciklosporinom v remisiji, sta na kontrolnem pregledu ugotavljala poslabšanje ledvične funkcije s porastom serumske koncentracije kreatinina in upadom očistka kreatinina. Skrbna anamneza je potrdila sedemtedensko uživanje pripravkov kreatina. Ob takojšnjem prenehanju uživanja kreatina so se vrednosti serumske

koncentracije kreatinina in očistka kreatinina v mesecu dni vrnile v meje normalnih vrednosti. Avtorja sta upad ledvične funkcije povezala z možnostjo toksičnega učinka kreatina tudi na tubule nefronov (15). Drugi avtorji so poročali o pojavu akutnega fokalnega intersticijskega nefritisa in akutne tubulne poškodbe pri bolnikih, ki predhodno niso imeli ledvične bolezni. Ledvična funkcija se je po prekinitvi uživanja kreatina normalizirala (16). Thorsteinsdottirjeva je s sodelavci opisala primer mladega, zdravega moškega, ki se je ukvarjal z bodybuildingom in je užival različne prehranske dodatke za povečanje mišične moči, med drugim tudi kreatin. Opažali so pojav neoligurične akutne ledvične odpovedi, arterijske hipertenzije in proteinurije, ledvična biopsija je potrdila akutni intersticijski nefritis. Ledvična funkcija se je po ukinitvi vseh pripravkov hitro izboljšala in popolnoma normalizirala. Zaključili so, da je bil akutni intersticijski nefritis posledica uživanja kreatina (6). Tudi Taner s sodelavci je predstavil primer zdravega, mladega moškega, ki se je ukvarjal z bodybuildingom in užival kreatin. Zdravniško pomoč je poiskal zaradi slabosti, bruhanja in bolečin v trebuhu. Klinično so ugotavljali povišan krvni tlak in občutljiv trebuh, v laboratoriju pa povišane dušične retente in blago proteinurijo (v 24-urnem seču je znašala 284 mg). Biopsija ledvice je potrdila akutno tubulno nekrozo. Mesec dni po prenehanju uživanja kreatina so se vrednosti krvnega tlaka, dušičnih retentov in proteinurije vrnile na normalno (17).

Pri našem 18-letnem bolniku, ki je zbolel z bolečino v trebuhu, slabostjo, glavobolom, povišano telesno temperaturo, odvajanjem tekočega blata in zmanjšano količino izločenega seča, smo klinično in laboratorijsko potrdili AOL. Ob vsej podporni terapiji, vključno s hemodializo, smo opažali prehod v poliurično fazo ledvične okvare in kasneje popolno

izboljšanje ter normalizacijo ledvičnega delovanja. Zaradi starosti bolnika, možnih zapletov in hitrega izboljšanja kliničnega stanja se za ledvično biopsijo nismo odločili. Kot možen vzrok AOL smo izključili avtoimunska obolenja, pomembno okužbo, zmanjšano prekrvitev ledvic in zaporo votlega sistema sečil, nismo pa mogli izključiti morebitnega toksičnega vpliva uživanja kreatina ali zaužitih zdravil na delovanje ledvic. Zaradi etičnih zadržkov in možnosti pojava hudih zapletov se za poskus obremenitve bolnika s kreatinom nismo odločili. Glede na dostopno literaturo in rezultate raziskav, opravljenih na temo uživanja kreatina in odpovedovanja ledvične funkcije, smo bolniku svetovali popolno opustitev uživanja kreatina in ostalih beljakovinskih pripravkov. Na podlagi anamneze in kliničnega statusa smo AOL mladega boksarja razložili s kombinacijo prerrenalne (dehidracija, febrilnost) in renalne ledvične odpovedi. Kot vzrok renalne, intrinzične ledvične odpovedi pa dopuščamo tudi stranski učinek uživanja kreatinskih pripravkov.

ZAKLJUČEK

Zaradi stremenja k boljšim rezultatom in večji vzdržljivosti se športniki vedno pogosteje poslužujejo različnih pripravkov, ki naj bi jim omogočali boljše rezultate. Nekatere od teh snovi so zaradi svoje škodljivosti na listi prepovedanih substanc – t. i. doping. Snovi, ki niso na tej listi, veljajo za varne ob uporabi v predvidenih odmerkih. Kljub temu pa v strokovni literaturi zasledimo poročila o hudih stranskih učinkih ob uživanju takih snovi. Predstavili smo primer bolnika, mladega boksarja z AOL. Ob izključitvi številnih vzrokov, ki lahko privedejo do AOL, smo pomislili tudi na možnost, da je AOL povzročilo uživanje kreatina, ki sicer v literaturi kljub nekaterim opisanim primerom še vedno velja za neškodljivega.

LITERATURA

1. Palevsky PM. Definition of acute kidney injury (acute renal failure). In: Basow DS, ed. UpToDate [internet]. The Netherlands; c2012 [citirano 2011 Nov 12]. Dosegljivo na: http://www.uptodate.com/contents/definition-of-acute-kidney-injury-acute-renal-failure?source=search_result&search=acute+renal+failure&selectedTitle=2~150/
2. Ponikvar R. Akutna okvara ledvic. In: Kovač D, Lindič J, Malovrh M, et al., eds. Bolezni ledvic. 2nd ed. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Univerzitetni klinični center; 2009. p. 9–17.

3. Persky AM, Brazeau GA, Hochhaus G. Pharmacokinetics of the dietary supplement creatine. *Clin Pharmacokinet.* 2003; 42 (6): 557-74.
4. Velema MS, de Ronde W. Elevated plasma creatinine due to creatine ethyl ester use. *Neth J Med.* 2011; 69 (2): 79-81.
5. Lopez RM, Casa DJ, McDermott BP, et al. Does creatine supplementation hinder exercise heat tolerance or hydration status? A systematic review with meta-analyses. *J Athl Train.* 2009; 44 (2): 215-23.
6. Thorsteinsdottir B, Grande JP, Garovic VD. Acute renal failure in a young weight lifter taking multiple food supplements, including creatine monohydrate. *J Ren Nutr.* 2006; 16 (4): 341-5.
7. Cancela P, Ohanian C, Cuitiño E, et al. Creatine supplementation does not affect clinical health markers in football players. *Br J Sports Med.* 2008; 42: 731-5.
8. The World Anti-Doping Code; The 2011 prohibited list international standard [internet]. World Anti-Doping Agency; c2010 [citirano 2011 Nov 15]. Dosegljivo na: http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/To_be_effective/WADA_Prohibited_List_2011_EN.pdf
9. The EFSA Journal. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from the Commission related to creatine monohydrate for use in foods for particular nutritional uses Question number EFSA-Q-2003-125. *EFSA Journal* [internet]. 2004 [citirano 2011 Nov 16]; 36: 1-6. Dosegljivo na: <http://www.efsa.europa.eu/it/scdocs/doc/36.pdf>
10. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA); Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to creatine and increase in physical performance during short-term, high intensity, repeated exercise bouts (ID 739, 1520, -1521, 1522, 1523, 1525, 1526, 1531, 1532, 1533, 1534, 1922, 1923, 1924), increase in endurance capacity (ID 1527, 1535), and increase in endurance performance (ID 1521, 1963) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal.* 2011; 9 (7): 2303.
11. Gualano B, Ugrinowitsch C, Novaes RB, et al. Effects of creatine supplementation on renal function: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Appl Physiol.* 2008; 103 (1): 33-40.
12. Armentano MJ, Brenner AK, Hedman TL, et al. The effect and safety of short-term creatine supplementation on performance of push-ups. *Mil Med.* 2007; 172 (3): 312-7.
13. Robinson TM, Sewell DA, Casey A, et al. Dietary creatine supplementation does not affect some haematological indices, or indices of muscle damage and hepatic and renal function. *Br J Sports Med.* 2000; 34 (4): 284-8.
14. Kim HJ, Kim CK, Carpentier A, et al. Studies on the safety of creatine supplementation. *Amino Acids.* 2011; 40 (5): 1409-18.
15. Pritchard NR, Kalra PA. Renal dysfunction accompanying oral creatine supplements. *Lancet.* 1998; 351 (9111): 1252-3.
16. Koshy KM, Griswold E, Schneeberger EE. Interstitial nephritis in a patient taking creatine. *N Engl J Med.* 1999; 340 (10): 814-5.
17. Taner B, Aysim O, Abdulkadir U. The effects of the recommended dose of creatine monohydrate on kidney function. Case report. *NDT Plus.* 2011; 4: 23-4.

Prispelo 12. 1. 2012