



Hormon wzrostu i IGF-1 jako substancje dopingujące w sporcie wyczynowym

Growth hormone and IGF-1 as doping agents in competitive sport

Paweł Józków¹, Marek Mędraś^{1, 2}

¹Zakład Medycyny Sportu i Żywienia AWF, Wrocław

²Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna, Wrocław

Streszczenie

Sportowcy często wykorzystują hormon wzrostu (GH, *growth hormone*) i insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) w celach dopingowych. Według niektórych szacunków nawet 25% osób stosujących steroidy androgenno-anaboliczne przyjmuje jednocześnie preparaty GH. Dostępne dane z piśmiennictwa nie potwierdzają wpływu preparatów GH czy IGF-1 na poprawę wyników sportowych. Istnieją natomiast dowody na pojawianie się wielu działań niepożądanych u sportowców korzystających z tej formy dopingowania. Od kilku lat dostępne są testy umożliwiające wykrywanie dopingowania GH w próbkach krwi. Zaskakujący jest fakt, że dotychczas żadnemu zawodnikowi nie udowodniono nielegalnego wspomaganie środkami wpływającymi na oś GH/IGF-1.

(*Endokrynol Pol* 2009; 60 (5): 389–394)

Słowa kluczowe: hormon wzrostu, doping, sportowcy, kontrola antydopingowa

Abstract

Growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) are often used by athletes as doping agents. It is estimated that up to 25% of sportsmen using anabolic-androgenic steroids also take GH. Available data do not confirm the influence of GH or IGF-1 preparations on physical performance improvement. However, there is some evidences for many adverse effects in athletes using this form of doping. Blood tests to detect growth hormone abuse are available since several years. Surprisingly, no one has been proven to use illegal doping agents influencing GH/IGF-1 axis. (*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (5): 389–394)

Key words: growth hormone, doping, athletes, anti-doping tests

Wstęp

Zasadniczym celem stosowania substancji zakazanych w sporcie jest nieuczciwe uzyskanie przewagi w rywalizacji. Naturalną tego konsekwencją jest mała liczba dostępnych wiarygodnych danych, które mogłyby potwierdzić (ew. zanegować) korzyści ze stosowania określonej metody nielegalnego wspomaganie.

Sprawę dodatkowo komplikuje fakt, że sportowcy korzystają najczęściej z kilku środków dopingowych jednocześnie. W takiej sytuacji próba racjonalizacji ich działania jest z naukowego punktu widzenia trudna lub wręcz niemożliwa.

W ciągu ostatnich trzech dekad opisano dokładnie mechanizmy oddziaływania hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) na organizm. Po okresie fascynacji efektami hormonu, które opisano w publikacjach z przeło-

mu lat 80. i 90. XX wieku [1–3], wiele doniesień doprecyzowało lub zweryfikowało wcześniejsze sugestie.

Aktualnie GH (oraz insulinopodobny czynnik wzrostu 1 [IGF-1, *insulin-like growth factor 1*]) jest obok erytropoetyny i insuliny jednym z najczęściej stosowanych polipeptydowych środków dopingujących. Hormon wzrostu jest wykorzystywany nie tylko przez samych zawodników, ale także aplikowany zwierzętom startującym w zawodach w celu poprawy wydolności fizycznej i przyspieszenia gojenia się ran [4].

Historia wykorzystania GH i IGF-1 jako środków dopingujących

Hormon wzrostu był ekstrahowany z ludzkich zwłok od lat 50. XX wieku i stosowany w leczeniu dzieci z somatotropinową niedoczynnością przysadki. W 1985



Dr n. med. Paweł Józków, Zakład Medycyny Sportu i Żywienia, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu, ul. Paderewskiego 35, 51-612 Wrocław, tel.: 071 347 33 61, faks: 071 347 30 34, e-mail: pjozkow@wp.pl

roku ze względu na przypadki wystąpienia choroby Creutzfeldta-Jakoba zastąpiono go preparatem GH, uzyskiwanym za pomocą metod inżynierii genetycznej. Rekombinowany ludzki GH doczekał się zatwierdzenia przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) jako środek terapeutyczny dla dorosłych dopiero w 1996 roku.

Wzmianki o GH jako „nowym, ekscytującym anaboliku” można znaleźć w „podziemnych” poradnikach dopingowania steroidowego z początku lat 80. ubiegłego wieku [5]. W wywiadzie dla mediów z sierpnia 1984 roku amerykański endokrynolog prof. Robert Kerr oświadczył, że wielu medalistów olimpiady z Los Angeles przyjmowało pod jego kontrolą GH. Międzynarodowy Komitet Olimpijski umieścił GH na liście substancji zabronionych w 1989 roku. W tym czasie Ben Johnson, zdyskwalifikowany złoty medalista biegu na 100 m z igrzysk olimpijskich w Seulu zeznał pod przysięgą, że stosował w celach dopingowych sterydy androgeno-anaboliczne, ale także hormon wzrostu [6]. W kolejnych latach ampułki z GH znajdowano między innymi w samochodach ekip biorących udział w Tour de France, w bagażu chińskiego pływaka na mistrzostwach świata w pływaniu w 1998 roku w Perth czy wśród osobistych rzeczy trenera australijskiej kadry olimpijskiej w 2000 roku. Znamienny przypadek miał miejsce 6 miesięcy przed olimpiadą w Sydney, kiedy to z hurtowni farmaceutycznej w Australii skradziono około 1600 ampułek zawierających GH. W jednym przypadku doping GH wpłynął także na sukces polskich sportowców. W 2008 roku sztafeta 4 × 400 m „wywalczyła” dla Polski mistrzostwo świata z 1999 roku. Stało się tak, ponieważ członek zwycięskiej amerykańskiej ekipy (Antonio Pettigrew) przyznał się do stosowania dopingu GH w latach 1997–2003.

O dużej skali rozpowszechnienia dopingu GH świadczą wyniki badania przeprowadzonego w Stanach Zjednoczonych wśród 500 sportowców stosujących anaboliki. Okazało się, że co czwarty badany jednocześnie ze steroidami anabolicznymi stosuje GH [7]. Znacznie mniej wiadomo na temat wykorzystywania w celach dopingowych IGF-1. Prawdopodobnie sportowcy stosują go od momentu wprowadzenia rekombinowanego IGF-1 do zastosowań terapeutycznych.

Mimo że testy na okoliczność dopingu GH przeprowadza się od igrzysk olimpijskich w Atenach w 2004 roku, to żadnemu zawodnikowi nie udowodniono dotąd przyjmowania preparatów GH czy IGF-1.

OŚ GH/IGF-1

Jako hormon peptydowy GH może być podawany jedynie drogą pozajelitową (w praktyce podskórnie). Nieświadomi zawodnicy często stykają się z ofertami

producentów oferujących rzekomy GH w postaci preparatów doustnych lub wziewnych.

Najważniejsza forma GH produkowana przez przysadkę mózgową ma masę cząsteczkową 22 kD i jest identyczna z rekombinowanym ludzkim GH. Fakt ten uniemożliwia proste odróżnienie egzogennych cząstek GH w trakcie kontroli antydopingowej. Wydaje się, że izoformy GH syntezowane w organizmie w stosunkowo niewielkich ilościach (20 kD, 17 kD i in.) nie są dostępne w postaci farmakologicznej.

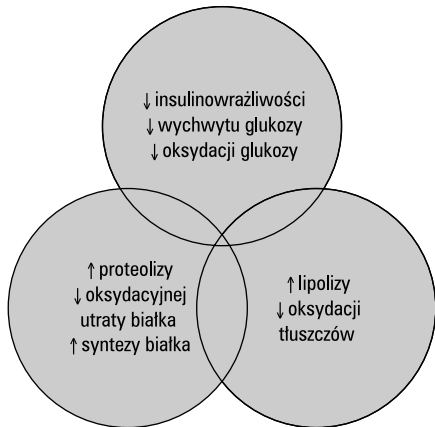
Wydzielanie GH ma charakter pulsacyjny z największą częstotliwością i amplitudą pulsów w godzinach nocnych (po zaśnięciu). Okres półtrwania GH w krwioobiegach jest krótki, wynosi około 20–50 minut. Do najważniejszych bodźców doprowadzających do zwiększenia stężenia GH należą:

- sen,
- wysiłek fizyczny,
- grelina,
- hipoglikemia,
- podaż aminokwasów i białek,
- stymulacja adrenergiczna,
- estrogeny, testosteron, serotonina, histamina,
- klonidyna, propranolol, bromokryptyna.

Wśród stanów wpływających na zmniejszenie wydzielania GH można wymienić: nad- i niedoczynność tarczycy, przewlekłą hiperkortyzolemię, podwyższone stężenie progesteronu, otyłość, starzenie się.

Hormon wzrostu wywołuje w organizmie efekty:

- anaboliczne, w dużym stopniu wywoływane pośrednio przez IGF-1 (zwiększanie wychwytu aminokwasów, przyspieszenie transkrypcji i translacji mRNA, hamowanie proteolizy, zwiększanie ilości jąder w komórkach mięśniowych, wzrost objętości i masy włókien mięśniowych);
- lipolityczne (w sposób niezależny od IGF-1) poprzez bezpośrednią aktywację cykazy adenylowej, następnie aktywację cAMP-zależnej kinazy białkowej oraz fosforylację i aktywację hormono-wrażliwej lipazy;
- diabetogenne (zmniejsza wykorzystanie węglowodanów poprzez utrudnienie wychwyty glukozy);
- stymulujące wzrost kości długich;
- stymulujące układ immunologiczny (zwiększa produkcję przeciwciał, limfocytów T, interleukiny 2, leukocytów, aktywuje limfocyty NK; przyspiesza dojrzewanie makrofagów w tkankach; zwiększa migrację limfocytów T do grasicy);
- modulujące stan ośrodkowego układu nerwowego u młodych osób (funkcje poznawcze, sen, samopoczucie);
- mitogenne (pobudza erytropoezę *in vitro* i *in vivo*, a w badaniach *in vitro* i na zwierzętach doświadczalnych indukuje także rozwój nowotworów — chłoniaków, białaczek, raka pęcherza moczowego).



Rycina 1. Wpływ ludzkiego rekombinowanego GH na metabolizm węglowodanów, białek i tłuszczów u osób bez zaburzeń osi GH/IGF-1 (↑ — wzrost, ↓ — spadek)

Figure 1. Effects of GH administration on carbohydrate, protein and fat metabolism in subjects with intact GH/IGF-1 axis (↑ — increased, ↓ — decreased)

Najważniejsze działania metaboliczne egzogenne GH, które potwierdzono w badaniach osób niewykazujących zaburzeń funkcjonowania osi GH/IGF-1, przedstawiono na rycinie 1.

Autorzy przeglądu prac dotyczących wpływu rekombinowanego ludzkiego GH na skład ciała osób zdrowych ustalili, że — wbrew wcześniejszym przypuszczeniom — GH nie ma wpływu ani na masę tkanki mięśniowej, ani na masę tkanki tłuszczowej [6]. Wzrost beztłuszczowej masy ciała obserwowany w trakcie podawania GH jest najprawdopodobniej jedynie wynikiem retencji wody [8].

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 jest małym polipeptydem o masie cząsteczkowej 7,5 kD. Rekombinowany ludzki IGF-1 o międzynarodowej nazwie mecasermin (Increlex; Tercica) jest zaaprobowany do leczenia dzieci z niedoborem IGF-1. Preparat jest dostępny w postaci iniekcji podskórnych i podawany w dawce 0,04–0,12 mg/kg mc. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 wpływa na komórki za pośrednictwem błonowego receptora o aktywności kinazy tyrozynowej, ale może także łączyć się z receptorem insulinowym, prowadząc do hipoglikemii. Stanowi to potencjalne niebezpieczeństwo dla zawodników, którzy w celach dopingowych stosują jednocześnie insulinę.

Oddziaływania IGF-1 na organizm mają charakter endo-, para- i autokryny. Wydaje się, że dwa ostatnie mechanizmy są szczególnie istotne i pozostają tylko pod częściową kontrolą GH. Mimo tego IGF-1 uważa się za najważniejszy przekaźnik działań GH w ustroju. W tym miejscu warto podkreślić fakt, że mięśniowe formy IGF, jak mechaniczny czynnik wzrostu (MGF, *mechanogrowth factor*), są niezależne od GH. Pojawiają się one

jedynie w sytuacji mechanicznej stymulacji mięśnia. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 i MGF różnią się budową, powinowactwem do receptorów i okresem półtrwania. Obecność peptydowej domeny E decyduje o zdolności MGF indukowania podziału jednojądrowych mioblastów. Mechaniczny czynnik wzrostu na drodze autokryny i parakryny wpływa na stan produkujących go mięśni. Zwiększenie stężenia MGF mRNA wykazano na przykład u młodych osób pod wpływem ćwiczeń prostowników kolana składających się z 10 zestawów po 6 powtórzeń o intensywności stanowiącej 80% maksymalnego pojedynczego powtórzenia.

Insulinopodobny czynnik wzrostu 1, poza zwiększeniem syntezy protein i chondromukoprotein, stymuluje także procesy naprawcze, zwiększa glikolizę, zmniejsza lipolizę, wpływa stymulująco na układ immunologiczny, przyspiesza wzrost, hamuje apoptozę. Podobnie jak GH, IGF-1 jest w osoczu związany ze specyficznymi białkami nośnikowymi, które modulują jego działania. Okres półtrwania wolnego IGF-1 jest krótszy niż GH i wynosi kilka minut. Zmiany osoczonego stężenia IGF-1 pod wpływem krótkotrwałego wysiłku fizycznego są znacznie słabiej wyrażone niż w przypadku GH. Z kolei systematyczny trening sportowy najprawdopodobniej nie zmienia podstawowych stężeń IGF-1 i GH. Insulinopodobny czynnik wzrostu 1 bierze udział w regeneracji tkanek, głównie tkanki łącznej. Stężenie IGF-1 obniżają glikokortykosteroidy, a zwiększają na przykład parathormon, prostaglandyna E₂.

Hormon wzrostu i IGF-1 w sporcie

Jednym z argumentów przemawiających za stosowaniem GH w sporcie miał być wzrost jego stężenia pod wpływem wysiłku fizycznego.

Przykładowo intensywne ćwiczenie fizyczne wykonywane przez 10 minut wywołuje wzrost stężenia GH, który może utrzymywać się nawet przez 120 minut po jego zakończeniu [9]. W przypadku sportowców duże znaczenie ma także stres, który synergicznie z wysiłkiem fizycznym powoduje fizjologiczne zwiększenie stężenia GH. Zjawisko to zostało udokumentowane między innymi badaniami włoskiej złotej medalistki z igrzysk olimpijskich w Sydney, którą bezpodstawnie oskarżono o stosowanie dopingu GH na podstawie jednorazowego badania próbki krwi [10].

Szacuje się, że zawodnicy przyjmują GH w dawce 3–8 mg/dobę w ciągu 3–4 dni każdego tygodnia. Średnia dawka GH wynosi więc 1–2 mg w ciągu 24 godzin. Jest ona 2–3-krotnie większa od dobowej, fizjologicznej sekrecji z przysadki [11]. Z informacji ustnych uzyskiwanych od trenerów i zawodników wynika, że często wykorzystuje się schemat: 2 mg GH/dobę w połą-

czeniu z 3500 mg steroidów androgenno-anabolicznych/tydzień. Znane są także przypadki stosowania przez zawodników (w Polsce) GH w ilości do 4 mg/dobę. Czas trwania takiego cyklu wynosi zwykle około dwudziestu tygodni. Można przyjąć, że aktywny w danym sezonie startowym zawodnik, przedstawiciel dyscypliny siłowo-wytrzymałościowej przyjmuje GH przez 6–8 miesięcy w ciągu roku.

W wynikach prawidłowo zaprojektowanych badań klinicznych trudno jednak znaleźć argumenty potwierdzające skuteczność GH jako środka dopingującego.

Przykładowo autorzy jednego ze studiów oceniali wpływ GH na zdolność do wykonywania wysiłku fizycznego u osób ćwiczących przez 90 minut na cykloergometrze przy 65% i 75% VO_{2max} (maksymalna zdolność pochłaniania tlenu). Zaobserwowali, że jednorazowa iniekcja GH prowadziła do wzrostu stężenia mleczanów i zmniejszała wydolność wysiłkową ćwiczących [12].

Nie wykazano także wpływu GH na syntezę białek mięśniowych u młodych zdrowych osób [13], w tym także sportowców [14, 15].

W randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z placebo porównywano także wpływ samego GH (dawka końcowa 1,77 $\mu\text{m}/\text{d}$), GH z treningiem oporowym (3 sesje w tygodniu), treningu oporowego z placebo i samego placebo na siłę mięśniową starszych osób. Okazało się, że po zakończeniu 12-tygodniowego programu siła mięśniowa wzrosła istotnie statystycznie tylko u osób poddanych treningowi oporowemu i jednocześnie otrzymujących placebo. Nie wykazano wpływu GH na moc mięśniową, przekrój poprzeczny mięśnia czy wielkość włókien mięśniowych [16].

W jednym z ostatnich badań nad GH jako środkiem wspomagania wysiłku, z podwójnie ślepej próbą i placebo, brało udział 30 młodych, aktywnych fizycznie osób (15 mężczyzn i 15 kobiet). Byli oni randomizowani do grupy otrzymującej niższą (0,1 $\mu\text{m}/\text{kg mc}/\text{d}$), wyższą dawkę GH (0,2 $\mu\text{m}/\text{kg mc}/\text{d}$) lub placebo w ciągu kolejnych 28 dni. Okazało się, że ani mniejsza, ani większa dawka GH nie miała wpływu na VO_{2max} czy maksymalną moc podczas ćwiczeń fizycznych. Hormon wzrostu nie wpłynął również na zmiany masy mięśniowej [8].

Warto w tym miejscu wspomnieć o najbardziej oczywistym przykładzie nadmiaru GH w organizmie, czyli akromegalii. U pacjentów z makrogruczolakami przysadki produkującymi GH dochodzi do wzrostu masy mięśniowej, ale histologicznie i klinicznie ujawniają się cechy miopatii, a wraz z długością trwania choroby pacjenci skarżą się na ból i osłabienie mięśniowe.

W innym eksperymencie GH podawano młodym, zdrowym osobom w docelowej dawce 2 mg/dobę przez 8 tygodni. Część badanych mężczyzn dodatkowo otrzymywała testosteron w dawce 250 mg/tydzień między

3. a 8. tygodniem. Autorzy pracy odnotowali, że dołączenie testosteronu doprowadziło do mniejszego wzrostu stężenia IGF-1, niż w przypadku stosowania samego GH [17].

Obok GH i IGF-1 na liście zabronionych substancji dopingujących znajdują się także MGF. Uważa się, że MGF mają wpływ na pobudzanie wzrostu włókien mięśniowych pod wpływem wysiłku fizycznego poprzez zwiększanie proliferacji i różnicowania komórek towarzyszących. Działania te są mediowane przez specyficzne receptory dla IGF-1, których ekspresja zwiększa się pod wpływem aktywności fizycznej.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach laboratoryjnych wykazano, że genetyczna manipulacja polegająca na zwiększeniu ekspresji IGF-1 w miocytach doprowadziła do 15-procentowego wzrostu masy ciała i 14-procentowego wzrostu siły mięśniowej bez zmian stężenia IGF-1 w osoczu [18]. Według niektórych autorów wzrost stężenia IGF-1 w zakresie mięśni szkieletowych pojawia się po okresie tygodnia intensywnej aktywności fizycznej. Natomiast zwiększenie MGF mRNA odnotowywano już po 2 dniach od momentu wykonania zestawu ćwiczeń koncentrycznych i ekscentrycznych. Stosowanie egzogennej IGF-1 w połączeniu z treningiem fizycznym prowadziło do zwiększenia się ilości jąder w komórkach mięśniowych oraz zwiększenia objętości włókien mięśniowych [19, 20].

Wydawać się może, że faktów dotyczących klinicznych obserwacji związanych ze stosowaniem GH/IGF-1 nie można bezpośrednio odnieść do dopingowania tymi substancjami, ponieważ sportowcy stosują zwykle dawki wielokrotnie wyższe od terapeutycznych. Należy zaznaczyć, że w przeszłości podważano takie sugestie.

Jednocześnie wskazywano na fakt, że doskonalenie metod kontroli antydopingowej w tym zakresie (realizowane przez Światową Organizację Antydopingową) w gruncie rzeczy stoi w sprzeczności z brakiem naukowych dowodów na działanie preparatów GH/IGF-1 [21].

Sugerowano także, że przewaga jaką hipotetycznie zyskują zawodnicy stosujący na przykład GH może być na tyle nieduża, że typowe badania kliniczne nie są w stanie jej wykazać [6]. W takim ujęciu efekt środka dopingującego można byłoby jednak porównywać z efektem placebo.

Znacznie istotniejsza jest kwestia jednoczesnego korzystania przez sportowców z więcej niż jednego środka dopingującego. Źródła internetowe lub ustne informacje od zawodników wskazują, że preparaty wpływające na oś GH/IGF-1 są w większości wypadków podawane łącznie ze steroidami androgenno-anabolicznymi. Innym preparatem często kojarzonym z GH i IGF-1 jest insulina. Wydaje się, że sedno wpływów ergogenicznych związanych z dopingiem endokrynologicznym leży właśnie w kojarzeniu substancji anabolicznych.

Odrębnym zagadnieniem jest wykorzystywanie substancji stymulujących sekrecję GH. Dobrze udokumentowane są tu efekty aminokwasów, takich jak: ornityna, arginina, lizyna, glutamina, α -ketoglutaral, glicyna czy tryptofan. Stężenie GH wzrasta także po podaży somatoliberyny, niacyny, wielu leków (lewodopa, hydergina, klonidyna, fenytoina), kilkuaminokwasowych związków (GHRP 6, GHRP 2) czy heksareliny. Jednakże tego typu surogatów GH w dopingowaniu się nie stosuje.

Działania niepożądane preparatów GH/IGF-1

Blisko 100% sportowców przyznających się do stosowania niedozwolonego wspomagania zaobserwowała u siebie działania niepożądane wykorzystywanych preparatów [7].

Do najczęściej występujących działań niepożądanych stosowania GH u ludzi zdrowych należą:

- retencja wody, obrzęki;
- zespół cieśni nadgarstka;
- bóle stawów, bóle mięśni;
- insulinooporność, zwiększone ryzyko ujawnienia cukrzycy;
- biegunka;
- migotanie przedsionków;
- nadciśnienie i niedociśnienie tętnicze;
- bóle głowy, zawroty głowy;
- szum w uszach, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe;
- ginekomastia;
- rozwój wola i niedoczynność tarczycy, prawdopodobnie wzrost ryzyka raka prostaty, raka sutka, raka jelita grubego.

W niedawno opublikowanej pracy próbowano odtworzyć schemat korzystania z niedozwolonego dopingowania GH przez zawodników. W ciągu 8-tygodniowego okresu podawania GH lub GH z androgenami (tylko u mężczyzn) zaobserwowano, że zarówno w grupie kobiet, jak i mężczyzn najczęściej dochodziło do ujawniania się obrzęków. Ponadto w podgrupie mężczyzn statystycznie częściej niż w grupie otrzymującej placebo relacjonowano bóle stawów, bóle mięśni oraz parestezje [17].

W zgodzie z powyższym są dane pochodzące z przeglądu badań nad wykorzystaniem rekombinowanego ludzkiego GH w terapii [22]. Autorzy wyżej wymienionego opracowania odnotowali, że obrzęki, zespół cieśni nadgarstka i bóle stawów stanowią trzy najbardziej typowe skutki uboczne terapii GH. Statystycznie częściej niż u osób niestosujących GH stwierdzano także ginekomastię.

Doping GH/IGF-1, a konkretnie korzystanie ze wspólnych igieł, wiąże się z możliwością zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby. Ponadto w piśmiennictwie

wciąż odnotowywane są przypadki korzystania z GH pochodzącego z ludzkich zwłok. W takich sytuacjach istnieje także ryzyko rozwinięcia się chorób przenoszonych przez priony. Powikłania niekontrolowanego stosowania IGF-1 są bardzo liczne. Do częstszych skutków ubocznych zalicza się hipoglikemię (dlatego IGF-1 jest stosowany po posiłku) oraz przerost grasicy, migdałków podniebiennych, wzrost ciśnienia śródczaszkowego, ból głowy, występowanie reakcji uczuleniowych, osłabienie słuchu i przerost tkanek w miejscu wstrzyknięcia. Wymienia się tu także między innymi niepokój, nieostre widzenie, zawroty głowy, ból w klatce piersiowej, duszność, nudności, zmęczenie i depresję.

Chociaż trudno mówić o jednoznacznych dowodach, sugeruje się występowanie związku między długotrwałe utrzymującymi się wysokimi stężeniami GH i IGF-1, a ryzykiem zachorowania na raka czy możliwością progresji choroby nowotworowej [23].

Kontrola antydopingowa zawodników podejrzanych o stosowanie dopingowania GH/IGF-1

Generalnie możliwe są dwa podejścia do laboratoryjnego wykrywania dopingowania GH/IGF-1. Wiadomo, że aplikacja egzogenego GH powoduje we krwi wzrost stężenia formy 22 kD, doprowadzając jednocześnie do obniżenia stężeń innych form wydzielanych przez przysadkę (m.in. 20 kD i 17 kD). Metody immunologiczne opierają się na wykorzystaniu przeciwciał monoklonalnych łączących się preferencyjnie z izoformą 22 kD oraz takich, które wykrywają mieszaninę izoform (tzw. „przysadkopochodne GH”). Niestety, w tym wypadku ocena stosunku stężeń poszczególnych form GH jest możliwa tylko w ciągu 24–36 godzin od momentu iniekcji środka dopingującego. Minusem jest również fakt, że metoda ta nie pozwala na wykrywanie dopingowania IGF-1 czy detekcję korzystania ze stymulatorów wydzielania GH.

Alternatywna technika polega na ocenie zmian stężeń tak zwanych markerów działania GH w zakresie osi IGF-1 i kości. Opiera się na ocenie między innymi: IGF-1, IGFBP-1 (*insulin-like growth factor binding protein 1*), IGFBP-2, IGFBP-3, ALS (*acid labile subunit*) oraz markerów obrotu kostnego: osteokalcyny, frakcji kostnej fosfatazy alkalicznej, C-końcowego propeptydu prokolagenu typu I (PICP), C-końcowego telopeptydu kolagenu typu I (ICTP) i prokolagenu typu III (PIIIP) [24, 25]. Szczególne znaczenie ma ocena IGF-1, którego stężenie tylko w niewielkim stopniu zależy od wysiłku fizycznego i wykazuje niewielką zmienność dobową. Zaleca się oznaczenie całkowitego IGF-1, które koreluje z nielegalnym wspomaganiem GH bardziej niż wolny IGF-1. Ocena stosunków między poszczególnymi markerami umożliwia wykrycie dopingowania GH/IGF-1 po kilkudziesięciu godzinach od momentu zastosowania.

Przy korzystaniu z wyżej opisanej techniki okno diagnostyczne jest zdecydowanie dłuższe, może sięgać nawet 8 tygodni. Czynnikiem zakłócającym mogą być jednak urazy, które powodują zmiany stężeń niektórych markerów kostnych.

Niektórzy badacze postulowali wprowadzenie swoistych paszportów dla sportowców, które miałyby zawierać wyjściowe wartości stężeń wielu parametrów laboratoryjnych. Ten punkt wyjścia miałby stanowić odniesienie do wartości stwierdzanych podczas kolejnych kontroli [26]. Wystarczająco czule i specyficzne testy wykrywające doping preparatami GH w próbkach krwi są wykorzystywane przez laboratoria akredytowane przez Światową Organizację Antydopingową od 2004 roku. Ze względu na bardzo niskie stężenie hormonu w moczu (100–1000-krotnie niższe niż we krwi) nie ma w tej chwili możliwości przeprowadzenia wiarygodnego badania na podstawie standardowej próby.

W przyszłości do kontroli antydopingowej zostaną prawdopodobnie wprowadzone techniki opierające się na ocenie ekspresji genów w komórkach krwi obwodowej [26].

Wnioski

Doping przy użyciu preparatów hormonalnych wydaje się codziennością sportu wyczynowego. Jednocześnie istnieją uzasadnione przypuszczenia, że coraz łatwiejszy dostęp do preparatów GH/IGF-1 mają także osoby uprawiające sport rekreacyjnie (dyscypliny takie jak kulturystyka i fitness).

Chociaż badania naukowe nie potwierdziły skuteczności GH/IGF-1 w poprawianiu wyniku sportowego, nie można całkowicie pominąć różnic między projektowanymi w określony sposób badaniami klinicznymi a dopingiem (dawka, skala efektu, wpływ innych środków wspomagających).

Jednocześnie warto pamiętać, że objawy, takie jak obrzęki tkanek miękkich, zespół cieśni nadgarstka, bóle stawów, ginekomastia czy epizody hipoglikemii mogą wskazywać na doping preparatami GH/IGF-1.

Piśmiennictwo

- Salomon F, Cuneo RC, Hesp R i wsp. The effects of treatment with recombinant human growth hormone on body composition and metabolism in adults with growth hormone deficiency. *N Engl J Med* 1989; 321: 1797–1803.
- Cuneo RC, Salomon F, Wiles CM i wsp. Growth hormone treatment in growth hormone-deficient adults. I. Effects on muscle mass and strength. *J Appl Physiol* 1991; 70: 688–694.
- Rudman D, Feller AG, Nagraj HS i wsp. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323: 1–6.
- Bailly-Chouriberry L, Pinel G, Garcia P i wsp. Identification of recombinant equine growth hormone in horse plasma by LC-MS/MS: a confirmatory analysis in doping control. *Anal Chem* 2008; 80: 8340–8347.
- Healy ML, Russell-Jones D. Growth hormone and sport: abuse, potential benefits, and difficulties in detection. *Br J Sports Med* 1997; 31: 267–268.
- Gibney J, Healy ML, Sonksen PH. The growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in exercise and sport. *Endocr Rev* 2007; 28: 603–624.
- Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med. Sci Sports Exerc* 2006; 38: 644–651.
- Berggren A, Ehrnborg C, Rosen T i wsp. Short-term administration of supraphysiological recombinant human growth hormone (GH) does not increase maximum endurance exercise capacity in healthy, active young men and women with normal GH insulin-like growth factor I axes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3268–3273.
- Stokes K, Nevill M, Frystyk J i wsp. Human growth hormone responses to repeated bouts of sprint exercise with different recovery periods between bouts. *J Appl Physiol* 2005; 99: 1254–1261.
- Armanini D, Faggian D, Scaroni C i wsp. Growth hormone and insulin-like growth factor I in a Sydney Olympic gold medalist. *Br J Sports Med* 2002; 36: 148–149.
- Saugy M, Robinson N, Saudan C i wsp. Human growth hormone doping in sport. *Br J Sports Med* 2006; 40 (supl. 1): i35–i39.
- Lange KH, Larsson B, Flyvbjerg A i wsp. Acute growth hormone administration causes exaggerated increases in plasma lactate and glycerol during moderate to high intensity bicycling in trained young men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4966–4975.
- Yarasheski KE, Campbell JA, Smith K i wsp. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men. *Am J Physiol* 1992; 262: E261–267.
- Yarasheski KE, Zachweija JJ, Angelopoulos TJ i wsp. Short-term growth hormone treatment does not increase muscle protein synthesis in experienced weight lifters. *J Appl Physiol* 1993; 74: 3073–3076.
- Deysig R, Frisch H, Blum WF i wsp. Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 313–318.
- Lange KH, Andersen JL, Beyer N i wsp. GH administration changes myosin heavy chain isoforms in skeletal muscle but does not augment muscle strength or hypertrophy, either alone or combined with resistance exercise training in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 513–523.
- Nelson AE, Meinhardt U, Hansen JL i wsp. Pharmacodynamics of growth hormone abuse biomarkers and the influence of gender and testosterone: a randomized double-blind placebo-controlled study in young recreational athletes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2213–2222.
- Barton ER. Viral expression of insulin-like growth factor-I isoforms promotes different responses in skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2006; 100: 1778–1784.
- Hameed M, Lange KH, Andersen JL i wsp. The effect of recombinant human growth hormone and resistance training on IGF-I mRNA expression in the muscles of elderly men. *J Physiol* 2004; 555: 231–240.
- Hameed M, Orrell RW, Cobbold M i wsp. Expression of IGF-I splice variants in young and old human skeletal muscle after high resistance exercise. *J Physiol* 2003; 547: 247–254.
- Rennie MJ. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the emperor's new clothes? *Br J Sports Med* 2003; 37: 100–105.
- Liu H, Bravata DM, Olkin I i wsp. Systematic review: the safety and efficacy of growth hormone in the healthy elderly. *Ann Intern Med* 2007; 146: 104–115.
- Tentori L, Graziani G. Doping with growth hormone/IGF-1, anabolic steroids or erythropoietin: is there a cancer risk? *Pharmacol Res* 2007; 55: 359–369.
- Longobardi S, Keay N, Ehrnborg C i wsp. Growth hormone (GH) effects on bone and collagen turnover in healthy adults and its potential as a marker of GH abuse in sports: a double blind, placebo-controlled study. The GH-2000 Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1505–1512.
- Sartorio A, Agosti F, Marazzi N i wsp. Combined evaluation of resting IGF-I, Terminal propeptide of type III procollagen (PIIINP) and C-terminal cross-linked telopeptide of type I collagen (ICTP) levels might be useful for detecting inappropriate GH administration in athletes: a preliminary report. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 487–493.
- Nelson AE, Ho KK. A robust test for growth hormone doping-present status and future prospects. *Asian J Androl* 2008; 10: 416–425.