

# Utjecaj dopinga na fiziologiju čovjeka i sportsku izvedbu

---

Japundža, Tena

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:745047>

*Rights / Prava:* [Attribution-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



**Sveučilište u Zagrebu Prehrambeno – biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski studij Biotehnologija**

**Tena Japundža**

**7559/BT**

**Utjecaj dopinga na fiziologiju čovjeka i sportsku  
izvedbu**

**ZAVRŠNI RAD**

**Predmet: Biologija**

**Mentor: doc. dr. sc. Tomislav Vladušić**

**Zagreb, 2021.**

# TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

**Sveučilište u Zagrebu**  
**Prehrambeno-biotehnološki fakultet**  
**Preddiplomski sveučilišni studij Biotehnologija**

**Zavod za biokemijsko inženjerstvo**  
**Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama**

**Znanstveno područje: Biotehničke znanosti**  
**Znanstveno polje: Biotehnologija**

## **Utjecaj dopinga na fiziologiju čovjeka i sportsku izvedbu**

**Tena Japundža, 0058212262**

**Sažetak:** Napretkom znanosti i tehnologije razvijaju se i nove metode dopinga kojima sportaši pokušavaju poboljšati svoju izvedbu i osigurati vrhunske rezultate, ali isto tako razvijaju se i metode detekcije tih supstanci. Sportaši često zanemaruju i učinak tih supstanci na njihovo fiziološko i mentalno zdravlje te se koristeći dopingom izlažu velikim rizicima. Cilj ovog rada je opisati stimulanse koji su zabranjeni od strane Svjetske antidopinške agencije tijekom i van natjecanja te supstance koje nisu zabranjene, ali imaju učinak na tijelo, način na koji oni poboljšavaju sportsku izvedbu, neželjene učinke koje njihova zloupotreba uzrokuje i načine na koje se njihova prisutnost može detektirati.

**Ključne riječi:** detekcija, doping, nuspojave, sportska izvedba

**Rad sadrži:** 43 stranice, 185 literaturnih referenci, 1 slika

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u: knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb**

**Mentor:** Doc.dr.sc Tomislav Vladušić

**Datum obrane:** 2021.

## **BASIC DOCUMENTATION CARD**

**Bachelor thesis**

**University of Zagreb  
Faculty of Food Technology and Biotechnology  
University undergraduate study Biotechnology**

**Department of Biochemical Engineering  
Laboratory for Biology and Microbial Genetics**

**Scientific area: Biotechnical sciences  
Scientific field: Biotechnology**

**The effects of performance-enhancing drugs use on human physiology and sports performance**

**Tena Japundža, 0058212262**

**Abstract:** Science and technology advancement has led to development of many new performance-enhancing drugs used by athletes to achieve winning results. Simultaneously, new ways to detect those drugs have emerged. Athletes often overlook the effect those drugs can have on the physiological and mental health; using them they expose themselves to great health risks. This paper describes performance-enhancing drugs that are banned by the World Antidoping Agency and those that are not, but possess the ability to affect one's performance. This paper also reviews the side effects of abusing those drugs and methods by which the illegal performance-enhancing drugs are detected.

**Keywords:** detection, performance-enhancing drugs, side effects, sports performance

**Thesis contains:** 43 pages, 185 references, 1 picture

**Original in:** Croatian

**Bachelor Thesis in printed and electronic (pdf format) version is deposited in:  
Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb**

**Mentor:** Assistant Professor Tomislav Vladušić

**Defence date: 2021.**

# Sadržaj:

1. UVOD .....	1
2. TEORIJSKI DIO .....	2
2.1. Doping .....	2
2.1.1. Anabolički – androgeni steroidi .....	2
2.1.1.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	4
2.1.1.2. Nuspojave .....	4
2.1.1.3. Detekcija .....	5
2.1.2. Diuretici .....	5
2.1.2.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	6
2.1.2.2. Nuspojave .....	7
2.1.2.3. Detekcija .....	7
2.1.3. Eritropoetin .....	7
2.1.3.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	8
2.1.3.2. Nuspojave .....	8
2.1.3.3. Detekcija .....	8
2.1.4. Hormon rasta .....	9
2.1.4.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	10
2.1.4.2. Nuspojave .....	10
2.1.4.3. Detekcija .....	11
2.1.5. Inzulin .....	11
2.1.5.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	12
2.1.5.2. Nuspojave .....	12
2.1.5.3. Detekcija .....	13
2.1.6. Agonisti adrenergičnih $\beta$ -2 receptora ( $\beta$ -2 agonisti) .....	13
2.1.6.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	13
2.1.6.2. Nuspojave .....	14
2.1.7. Simpatomimetički amini .....	14
2.1.7.1. Amfetamini .....	15
2.1.7.2. Efedrini .....	16
2.1.8. Glukokortikoidi .....	17
2.1.8.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	18
2.1.8.2. Nuspojave .....	18

2.1.9. Kanabinoidi.....	19
2.1.9.1. Utjecaj na sportsku izvedbu .....	21
2.1.9.2. Nuspojave .....	21
2.1.9.3. Detekcija .....	22
2.2. Pseudodoping .....	22
2.2.1. Kofein.....	22
2.2.1.1 Utjecaj na sportsku izvedbu .....	23
2.2.1.2 Nuspojave .....	23
3. ZAKLJUČAK.....	24
4. LITERATURA.....	25

# 1. UVOD

Poznato je da su se ljudi od davnina bavili različitim sportskim aktivnostima, počevši od grčkih desetboja i rimskih gladijatorskih igara pa do danas gdje imamo više od 300 profesionalnih sportskih disciplina, mnoštvo svjetskih liga, natjecanja i profesionalnih sportaša. Sport nikada nije bio kompetitivniji, rekordi se nikada nisu teže rušili, a sportaši napornije trenirali. Želja za dokazivanjem, slavom, uspjehom i napretkom ponekad je prevelika, pa se sportaši okreću i alternativnim načinima kako bi to ostvarili. Pod dopingom Međunarodni olimpijski odbor (engl. *International Olympic Committee, IOC*) podrazumijeva „*korištenje, uzimanje i davanje ljudskom organizmu stranih supstanci ili većih količina supstanci koje organizam normalno sadrži, s ciljem da se na umjetni način stimuliraju, odnosno uvećaju natjecateljske sposobnosti sportaša.*” (Hrvatski olimpijski odbor, 2020). Doping je poznat još od antičkog doba kada su natjecatelji koristili razne biljke, jeli gljive, sirovo meso i pili vino jer su vjerovali da će im to donijeti bolje rezultate. S napretkom tehnologije i znanosti, metode korištene za ostvarivanje boljih rezultata također su se razvijale. Današnji doping predstavlja ozbiljan problem u profesionalnom sportu, kako zbog težine dokazivanja njegove zlouporabe pri poboljšavanju sportskih performansi, tako i zbog negativnih učinaka na zdravlje.

Sve veća uporaba supstanci koje poboljšavaju sportsku izvedbu dovelo je do osnivanja Svjetske antidopinške agencije (engl. *World Antidoping Agency - WADA*) 1999. godine s ciljem sprječavanja korištenja nedozvoljenih supstanci i očuvanja „fair play-a”. Supstanca se stavlja na listu zabranjenih sredstava ukoliko krši ova 3 kriterija: ima potencijal da poboljša sportsku izvedbu, predstavlja rizik zdravlju sportaša i narušava etička načela sporta (WADA, 2004). Korištenje dopinga, osim što krši sportska pravila, krši i etička i moralna načela sportaša. Novac koji se u velikim količinama vrti oko sporta je još jedan vrlo važan faktor zbog kojeg se doping koristi – trka za sponzorima, nagradama i samom egzistencijom stvara pritisak na sportaša koji je na kraju ipak samo čovjek koji poklekne pred izazovom i pritiskom.

Cilj ovog rada je opisati stimulanse koji su zabranjeni od strane Svjetske antidopinške agencije tijekom i van natjecanja te supstance koje nisu zabranjene, ali imaju učinak na tijelo, način na koji oni poboljšavaju sportske performanse, neželjene učinke koje njihova upotreba uzrokuje i načine na koje se njihova prisutnost može detektirati.

## 2. TEORIJSKI DIO

### 2.1. Doping

Doping sredstva dijele se u 3 kategorije: supstance zabranjene uvijek, tj. tijekom i van natjecanja, supstance zabranjene tijekom natjecanja i one koje su zabranjene samo u određenim sportovima. Među supstancama koje su uvijek zabranjene nalaze se anabolički-androgeni steroidi, beta-2-agonisti, hormonski i metabolički modulatori, diuretici i maskirni agensi te hormon rasta. Glukokortikoidi, kanabinoidi, narkotici i stimulansi (najčešće korišteni su amfetamini i efedrini) su zabranjeni tijekom natjecanja. Beta-blokatori zabranjeni su u streljaštvu, streličarstvu, automobilizmu, biljaru, pikadu, golfu, skijanju, snowboarding-u i podvodnim sportovima (WADA, 2020).

#### 2.1.1. Anabolički – androgeni steroidi

Anabolički – androgeni steroidi su kemijski sintetizirani derivati hormona testosterona namijenjeni povećanju anaboličkog učinka (Haupt i Rovere, 1984). Testosteron je prirodno prisutan hormon sintetiziran u gonadama i nadbubrežnim žlijezdama (Hoffman i Lefkowitz, 1996) i njegova je uloga regulacija mnogih fizioloških procesa u tijelu, uključujući izgradnju mišića, eritropoezu, metabolizam kostiju i razvoj muških sekundarnih spolnih karakteristika (Bhasin i sur., 1996). Anabolički – androgeni steroidi mogu biti konzumirani oralno u obliku tablete, injektirani direktno u mišić ili naneseni kao gel (Kuhn, 2002). Derivati namijenjeni oralnoj konzumaciji su 17- $\alpha$ -alkilirani derivati, relativno otporni na razgradnju u jetri. Esterifikacijom 17- $\beta$ -hidroksilne grupe molekula postaje topljivija i tako pogodnija za pripremu injekcijskih pripravaka (Bhasin i Bremner, 1997). Vrlo velika količina apsorbiranog testosterona, unesenog oralno ili pomoću injekcije, metabolizira se u jetri pa je njegov učinak smanjen. Upravo se zato svi derivati kemijski modificiraju - kako bi se usporila njihova metabolička razgradnja i povećao učinak. Anabolički – androgeni steroidi putuju krvotokom i kroz stanične membrane kako bi došli do androgenog receptora u citoplazmi ciljane stanice (Kochakian, 1976). Androgeni receptori ne nalaze se samo u reproduktivnim organima već i u koži, mišićima i dijelovima mozga (Bagatell i Bremner, 1996). Vezanjem na androgeni receptor te tvari uzrokuju signalnu kaskadu koja rezultira ispoljavanjem anaboličkog i androgenog učinka nalik signalnoj kaskadi koju uzrokuje sam testosteron. Između ostalog, androgeni receptori uključeni su u regulaciju transkripcije gena zaduženih za rast mišića (Evans, 2004). Povećanje anaboličkog ili androgenog učinka određeno je položajem i vrstom stanice, a ne



vrstom korištenog steroida (Krüskemper, 1968) – u mišićnim stanicama stimulirat će se povećanje volumena i snage mišića, a u ostalim tkivima razvoj sekundarnih spolnih karakteristika (Snochowski i sur., 1981; Stenman i sur., 2008). Indirektni doping podrazumijeva korištenje hCG (humani korionski gonadotropin), LH (hormon luteinizacije), antiestrogena (inhibitori aromataze, blokatori estrogenskog receptora), opioidnih antagonista i neurotransmitera uključenih u neuroendokrinu regulaciju endogenog lučenja LH i testosterona (Stenman i sur., 2008). Pod indirektni doping spadaju i selektivni modulatori androgenih receptora i agonisti receptora grelina.

Selektivni modulatori androgenih receptora (SARM) su skupina terapijskih spojeva koji imaju slična anabolička obilježja kao i anabolički steroidi, ali sa smanjenim androgenim svojstvima. Za razliku od anaboličkih steroida koji se vežu na androgene receptore u svim tkivima po tijelu, SARM se selektivno veže na androgeni receptor u određenom tkivu, a u drugom se ne veže. Ovo je vrlo korisno ukoliko se želi stimulirati rast mišića i kosti, a pritom izbjegavati neželjene nuspojave u ostalim tkivima poput jetre i kože. Zabranjeni su tijekom i van natjecanja u svim sportovima, a pod njih spadaju ostarin, andarin, LGD-3033, TT-701, LGD-4033 (Chen i sur., 2005; Zhang i Sui, 2013).

Grelin je peptid sintetiziran u perifernim tkivima, sastoji se od 28 aminokiselina i veže se na grelinski receptor. Grelinski sustav ima veliku ulogu u stimulaciji izlučivanja hormona rasta, reguliranju apetita, održavanju energije, ciklusu spavanja i homeostaze glukoze (Smith i sur., 2005). Aktivacija grelinskog receptora s grelinom uzrokuje stanje gladi u kojem onda dolazi do povećanog unosa hrane. Restrikcija kalorijskog unosa koja dovodi do povećanja razine grelina i zatim aktivacije receptora dovodi do poboljšanja memorije i pamćenja (Pradhan i sur., 2013).



Slika 1. Prikaz modulatora androgenih receptora do kojih je lako doći (preuzeto s <https://www.chemyo.com/shop/>)

### **2.1.1.1. Utjecaj na sportsku izvedbu**

Anabolički steroidi su jedno od najčešće korištenih nedozvoljenih sredstava za poboljšanje sportske izvedbe kod sportaša. Razlog tomu su dokazano povećanje snage i volumena mišića te smanjenje ukupnog udjela masti u mišićima (Giorgi i sur., 1999). Značajan porast u izgradnji mišića događa se pri tjednim dozama većim od 300 mg i nastaje zbog hipertrofije, odnosno povećanja volumena oba tipa mišićnih vlakana (Tamaki i sur., 2001). U mekim tkivima steroidi stimuliraju sintezu kolagena (Geiser i sur., 2014), a kostima povećavaju njihovu gustoću (Bagatell i Bremner, 1996). U istraživanju provedenom 1999. godine, 21 odrasla osoba podijeljena je u dvije grupe, od kojih je jedna grupa primala steroide, a druga je primala placebo. Tijekom vremenskog perioda od 12 tjedana, kod grupe koja je redovito primala steroide zabilježen je značajno veći porast u izgradnji mišića i smanjenju udjela masti (Giorgi i sur., 1999). Pokazalo se da anabolički steroidi stimuliraju adaptaciju na promjenu intenziteta treninga potičući brzu prilagodbu mišića i sintezu proteina tijekom oporavka.

Prirodni androgeni (testosteron, dihidrotestosteron i proandrogeni poput androstenediona i dehidroepiandrosterona) i njihovi sintetski analozi mogu poboljšati sportsku izvedbu povećavajući agresivnost koja pridonosi napretku na treningu i natjecanju. Međutim, povećana agresivnost može dovesti i do neželjenog nasilnog ponašanja (Pope i Katz, 1990).

### **2.1.1.2. Nuspojave**

Prekomjerna i dugotrajna uporaba anaboličkih – androgenih steroida može uzrokovati akne, ožiljke, ubrzati proces gubitka kose i ginekomastiju kod muškaraca, uzrokovanu metaboliziranjem androgena u estrogen u masnim stanicama (Friedl i Yesalis, 1989). Kronična uporaba steroida uzrokuje poremećaje u hipotalamo-hipofiznoj osi i smanjeno lučenje gonadotropina što rezultira neplodnošću, atrofijom testisa i prestankom menstrualnog ciklusa kod žena (Kicman i Gower, 2003). Steroidi uzrokuju i poremećaje u krvožilnom sustavu gdje je mogući nastanak aritmija, krvnih ugrušaka, hipertenzije, srčanog udara (Liddle i Connor, 2013), povećanje količine LDL (engl. *low-density lipoproteins*, lipoproteini niske gustoće) kolesterola i smanjenje količine HDL (engl. *high-density lipoproteins*, lipoproteini niske gustoće) kolesterola (Cohen i sur., 1986). Kronično konzumiranje oralnog oblika steroida povezano je s nastankom hepatičke encefalopatije, pelioze jetre i tumora (Kicman i Gower, 2003). Korištenje steroida može uzrokovati povećanje razine kreatinina, uree i mokraćne kiseline u krvi. Može doći i do ozbiljnih problema poput oštećenja bubrega, glomerulonefritisa i tumora (Révai i sur., 2003).

### **2.1.1.3. Detekcija**

Dokazivanje zlorabe steroida provodi se analizom urina (bilo određivanjem omjera testosterona prema epitestosteronu koji u normalnim uvjetima uglavnom iznosi 2:1, dok je dozvoljeni omjer ovih dvaju hormona 6:1) ili određivanjem prisutnosti sintetskih analoga. Epitestosteron je epimer testosterona na kojeg ne utječe povećanje razine testosterona. Povećanjem omjera dokazuje se povećani unos testosterona. Razvoj kromatografskih i tehnika masene spektrometrije omogućio je razlikovanje prirodnih i sintetičkih steroida koji se ponekad razlikuju samo po masenom broju, stoga je njihova analiza danas znatno olakšana. Veliki problem predstavljaju tzv. „dizajnerski steroidi“ koji predstavljaju kemijsko modificirane analoge već poznatih zabranjenih anaboličkih steroida, sintetizirane u svrhu izbjegavanja detekcije. Metoda korištena za njihovo dokazivanje polazi od činjenice da „dizajnerski steroidi“ imaju kemijsku strukturu koja je slična već poznatim steroidima. Znajući tu činjenicu, abnormalne količine određenog poznatog steroida mogu ukazati na korištenje nedozvoljenih supstanci (Geyer i sur., 2014). Osim urina, za analizu se mogu koristiti krv, slina, znoj i pramen kose. Analiza pramena kose, iako nije u potpunosti dokazana i prihvaćena, pokazuje mnoge prednosti u odnosu na ostale metode zbog jednostavnosti uzimanja i rukovanja uzorkom te omogućava pouzdano dokazivanje stanozolola i nandrolona koji pripadaju skupini anaboličkih steroida (Rivier, 2000).

### **2.1.2. Diuretici**

Diuretici su terapijski agensi korišteni za povećanje izlučivanja mokraće te izlučivanja natrija zbog prilagođavanja volumena urina, kompozicije tjelesnih tekućina ili eliminacije viška tekućine (Goodman i Gilman, 1966). Imaju veliku primjenu u liječenju hipertenzije, bolesti bubrega i jetre, kroničnih srčanih bolesti i ciroze (Deventer i sur., 2002). Njihova primjena u sportu zabranjena je još 1988. godine jer omogućavaju vrlo brz gubitak tjelesne težine koji je potreban u određenim sportovima i maskiraju ostala nedozvoljena sredstva (Cadwallader i sur., 2010). Koriste se kao „maskirni“ agensi jer onemogućavaju detekciju ostalih nedozvoljenih sredstava smanjujući njihovu koncentraciju u urinu zbog povećanja volumena urina i mijenjanja pH urinarnog trakta (Furlanello i sur., 2007). Postoji 5 vrsta diuretika: diuretici Henleove petlje, tiazidi, osmotski diuretici, inhibitori karboanhidraze i diuretici koji čuvaju kalij (Senthilkumaran i sur., 2013). Inhibitori karboanhidraze inhibiraju enzim ugljičnu anhidrazu u stanicama proksimalnih tubula nefrona što smanjuje mogućnost izmjenjivanja natrijevih iona za vodikove. Najčešće korišteni su acetazolamid, brinzolamid i dorzolamid za liječenje glaukoma, visinske bolesti, epilepsije i gihta. Diuretici Henleove petlje su kratkodjelujući

diuretici koji se vežu na vezno mjesto kloridnih iona u transmembranskom području  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  kotransportera (simportera) u debelom uzlaznom kraku Henleove petlje. Blokiranje funkcije ovog kotransportera rezultira značajnim smanjenjem mogućnosti bubrega da koncentrira urin i povećanim izlučivanjem natrija, klorida, kalija, magnezija i kalcija. Najčešće korišteni diuretici ove vrste su furosemid, torasemid i bumetanid u liječenju hipertenzije i hiponatrijemije te akutnih edema pluća i ostalih edema uzrokovanih srčanim, bubrežnim ili jetrenim bolestima. Osmotskim diureticima pripadaju glicerol, urea, manitol i izosorbid, a djeluju u proksimalnom kanaliću i Henleovoj petlji. Povećavaju osmolalnost plazme i urina reducirajući time reapsorpciju vode u distalnom kanaliću nefrona. Izazivajući izlučivanje vode dovode do povećanja volumena izvanstanične tekućine, smanjuju viskoznost krvi i inhibiraju otpuštanje renina. Koriste se za liječenje glaukoma, tubularne nekroze i edema. Tiazidni diuretici smanjuju reapsorpciju natrija u distalnom zavijenom kanaliću inhibirajući djelovanje  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  transportera (također simportera) vežući se tako da blokiraju vezanje  $\text{Cl}^-$  na taj transporter. Predstavnici ove vrste diuretika su metolazon, klorotiazid i hidroklorotiazid koji se koriste u liječenju hipertenzije. Indapamid je tiazidni diuretik koji inhibira ugljičnu anhidrazu. Diuretici koji čuvaju kalij mogu biti antagonisti mineralokortikoidnih receptora (MR) te blokatori epitelnih natrijskih kanala. Većinom su kompetitivni inhibitori aldosterona koji se vežu i inhibiraju citosolne mineralokortikoidne receptore koji se nalaze u epitelnim stanicama distalnog kanalića nefrona. MR – aldosteron kompleks odlazi u jezgru gdje se veže za određene DNA sekvence i regulira ekspresiju genskih produkata, aldosteronom induciranih proteina. Vezanjem diuretika na MR onemogućava se sinteza tih proteina. Najčešće korišteni diuretici ove vrste su spironolakton i eplerenon koji se koriste u kombinaciji s tiazidnim diureticima i diureticima Henleove petlje. Amilorid je blokator epitelnih natrijskih kanala, čime inhibira reapsorpciju natrija i posljedično vode (Cadwallader i sur., 2010; Senthilkumaran i sur., 2013). Kao maskirni agensi mogu se koristiti i antiandrogeni koji svojim djelovanjem sprječavaju biološki utjecaj testosterona, dihidrotestosterona i ostalih androgena u tijelu. Blokiraju androgene receptore i inhibiraju proizvodnju androgena. U tu svrhu koristi se spironolakton koji inhibira sintezu androgena i njihovo vezanje na receptor (Brueggemeier, 2006).

### ***2.1.2.1. Utjecaj na sportsku izvedbu***

Iako nema dokaza da uporaba diuretika pospješuje sportsku izvedbu, njihova je zloupotreba česta kod sportaša kojima je cilj izgubiti na tjelesnoj težini u kratkom vremenskom razdoblju. Na taj način pružaju prednost sportašima u sportovima poput boksa, hrvanja, džuda ili u sportovima u kojima je manja tjelesna težina nužna (npr. gimnastika). Diuretici su koriste

zajedno s anaboličkim steroidima kako bi se naglasila mišićna definicija i tonus, posebice kod bodibildera (Cadwallader i sur., 2010).

### **2.1.2.2. Nuspojave**

Tijekom vježbanja tjelesna se temperatura povećava za svega par minuta i promjene u termoregulaciji tijela mogu imati ozbiljnije posljedice. Dehidracija koju uzrokuje prekomjerna uporaba diuretika ima veliki utjecaj na krvožilni i termoregulacijski sustav te može uzrokovati iscrpljenost, neravnomjerne otkucaje srca, srčani udar i smrt (Brechue i Stager, 1990). Diuretici djeluju i na homeostazu fosfora u mišićima gdje se smanjuje membranski potencijal stanica i količina unutarstaničnog fosfora. Svi diuretici uzrokuju pretjerano lučenje fosfora u urin i hipokalijemiju koja može uzrokovati grčeve u mišićima, aritmije i gubitak elektrolita (Appleby i sur., 1994).

### **2.1.2.3. Detekcija**

Metode za detekciju prisutnosti diuretika uključuju plinsku kromatografiju, tekućinsku kromatografiju i masenu spektrometriju. Ove metode omogućavaju otkrivanje diuretika ili njihovih metabolita u urinu (Thieme i sur., 2001). Problem je što diuretici imaju kratko vrijeme poluživota, stoga im se već nakon 12 – 24 sata od uporabe ne može ući u trag (Senthilkumaran i sur., 2013). Međutim, razvojem masene spektrometrije omogućena je brža i pouzdanija analiza. Najčešće korištena metoda je spoj plinske kromatografije i masene spektrometrije te u novije vrijeme kombinacija tekućinske kromatografije i masene spektrometrije. Prva metoda uključuje pripremni postupak izlučivanja diuretika iz urina i kemijske modifikacije prije provedbe kromatografije. Kemijska pretvorba je potrebna jer nisu svi diuretici dovoljno topljivi, lipofilni i termalno stabilni za direktno provođenje analize (Carreras i sur., 1994). Mogućnost detekcije više vrsta diuretika, analiza bez prethodne pripreme i dostupnost instrumenata razlog su zbog čega se sve više koristi metoda koja objedinjuje plinsku kromatografiju i masenu spektrometriju (Thieme i sur., 2001).

### **2.1.3. Eritropoetin**

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon ključan u regulaciji proizvodnje crvenih krvnih stanica, eritrocita. Veže se na EPO receptor i aktivira JAK2 signalnu kaskadu što u konačnici rezultira diferencijacijom i proliferacijom eritrocitnih prekursora u koštanoj srži (Delanghe i sur., 2008). Glavno mjesto sinteze tijekom odrasle dobi je u bubregu, a manjim dijelom u jetri i mozgu. Tijekom prenatalnog perioda dominantno mjesto sinteze je jetra. Lučenje eritropoetina potaknuto je nedostatkom kisika u stanicama, tj. hipoksijom koju

detektiraju jukstaglomerularni aparati u bubregu i karotidna tjelešca (Koury i Haase, 2015). Uzevši u obzir njegovu važnu ulogu u fiziologiji čovjeka, eritropoetin je prvi hematopoetski faktor rasta koji je kloniran. Eritropoetin ima široku primjenu u liječenju različitih vrsta anemija, AIDS-a, nemijeloidnih hematoloških zloćudnih bolesti i hepatitisa C (Chong i sur., 2002).

### ***2.1.3.1. Utjecaj na sportsku izvedbu***

Dokazano je da korištenje rekombinantnog eritropoetina povećava razinu hemoglobina u krvi koji je odgovoran za prijenos kisika do stanica (Eichner, 2007) što omogućuje porast maksimalne brzine potrošnje kisika ( $V_{O_2 \text{ max}}$ ), izdržljivost i energičnost sportaša (Gaudard i sur., 2003). U studiji provedenoj 2000. godine pokazalo se da povećane doze rekombinantnog eritropoetina davane trkačima uzrokuju povećanu toleranciju na napor i porast  $V_{O_2 \text{ max}}$  za 7 % (Birkeland i sur., 2000). Na listi zabranjenih supstanci nalazi se od 1990. godine, a koristi se kod sportova izdržljivosti u kojima je dotok kisika do srca i mišića iznimno važan (npr. biciklizam i trkačke discipline). Najčešće korišteni su rekombinantni EPO ili analozi, kontinuirani aktivatori receptora eritropoetina (CERA) i darbepoetin alfa (Diamanti-Kandarakis i sur., 2005).

### ***2.1.3.2. Nuspojave***

Povećanje broja crvenih krvnih stanica nakon uporabe rekombinantnog eritropoetina može imati i neželjene učinke. Trenutne nuspojave mogu biti povišena temperatura, mučnina, glavobolja i letargija (Delanghe i sur., 2008). Prekomjerno uzimanje uzrokuje i hiperviskoznost krvi što povećava rizik od nastanka tromba, srčanog i moždanog udara (Chenuaud i sur., 2004).

### ***2.1.3.3. Detekcija***

Činjenica da je rekombinantni eritropoetin strukturno i metabolički skoro identičan endogenom eritropoetinu čini njegovo dokazivanje vrlo teškim (Scott i Phillips, 2005). Metode za dokazivanje rekombinantnog EPO dijele se na direktne i indirektne. Direktna metoda počiva na fizikalno-kemijskim svojstvima hormona. Temelji se na razlikama u glikozilaciji endogenog i rekombinantnog eritropoetina koje uzrokuju različit neto naboj i izoelektričnu točku. Koristi metodu izoelektričnog fokusiranja i zatim dvostrukog blotinga kako bi na temelju različitih izoelektričnih točki razdvojila endogeni i rekombinantni EPO u urinu (Lasne i De Ceaurriz, 2000). Nedostatak je što zbog kratkog poluživota eritropoetina dokazivanje nije moguće već tri dana nakon injektiranja (Diamanti-Kandarakis i sur., 2005). Indirektna metoda uključuje vađenje krvi, mjerenje i praćenje pet parametara: hematokrit, retikulocitni indeks, postotak makrocita, koncentracije eritropoetina i koncentracije topljivih transferinskih receptora. Metoda

se sastoji od ON i OFF modela. OFF model je dizajniran kako bi razlikovao nedavne korisnike od onih koji ne koriste rekombinantni EPO na temelju smanjene eritropoeze ukoliko rekombinantni EPO nije uziman (Wilber, 2002). ON model je indikator ubrzane eritropoeze do koje dolazi prilikom korištenja rekombinantnog EPO, tj. otkriva trenutne korisnike rekombinantnog EPO (Neuberger i sur., 2012).

#### **2.1.4. Hormon rasta**

Hormon rasta, poznat i kao somatotropin, je prirodni peptidni hormon kojeg izlučuje adenohipofiza. Hormon rasta tijekom trudnoće izlučuje i placenta te su tada placentalne varijante najzastupljenije u tijelu (Handwerger i Freemark, 2000). Molekula hormona iz hipofize sastavljena je od 191 aminokiseline stabilizirane s dva disulfidna mosta i molekulske je mase od 22 kDa (Niall, 1971). Humani somatotropin prvi je put izoliran 1956. godine, a odgovoran je za mnoge fiziološke procese poput stimulacije proizvodnje IGF-1 (inzulinu sličan faktor rasta - 1) u jetri koji potom uzrokuje rast kostiju i organa, za homeostazu kalcija, regulaciju masnog tkiva i lipolizu, pomaže pri regulaciji imunskog sustava te ima značajnu ulogu u psihičkom zdravlju pojedinca (Olarescu i sur., 2019). Neurotransmiteri epinefrin, norepinefrin i gama-aminomaslačna kiselina direktno stimuliraju otpuštanje somatokrinina (GHRH) iz hipotalamusa u hipofizu. GHRH se veže na receptore u membrani somatotropnih stanica adenohipofize što dovodi do sinteze i otpuštanja hormona rasta. Primarni inhibitor izlučivanja hormona rasta je somatostatin oslobođen iz periventrikularne jezgre hipotalamusa (Spiering i sur., 2008). Receptori na koje se veže hormon rasta prisutni su po cijelom tijelu. Jedna molekula hormona rasta veže se za dva receptora čime dolazi do njihove dimerizacije ključne za početak unutarstaničnog signaliziranja. Hipofiza oslobađa hormon rasta u pulsirajućim intervalima, a najveći stimulatori su faza dubokog sna, stres, povišena temperatura, hipoglikemija i tjelovježba (Sonksen, 2001). Osim somatostatina, inhibitori uključuju IGF-1, hiperglikemiju, slobodne masne kiseline i glukokortikoide. Dihidrotestosteron je još jedan u nizu inhibitora, stoga se moraju koristiti analozi androgena koji ne inhibiraju somatotropin i najviše se koriste kod adolescenata kada je proizvodnja spolnih hormona najviša. Proizvodnja hormona rasta najizraženija je tijekom djetinjstva i adolescencije, a onda progresivno pada (Camacho-Hübner, 2010). Poluživot hormona rasta u plazmi je 20 min - 4 h (Saugy i sur., 2006). Prilikom intramuskularne injekcije koncentracija hormona rasta dostiže svoj maksimum vrlo brzo nakon unosa, a ne može mu se ući u trag već 24 h nakon. Hormon rasta uklanja se iz krvotoka endocitozom posredovanom receptorom, pretežito u bubregu i jetri gdje se razgrađuje do aminokiseline (Van Cauter i Copinschi, 2000). 1985. godine metodama genetičkog inženjerstva proizveden je rekombinantni hormon rasta koji se primjenjuje u terapijske svrhe kod osoba s

nedostatkom hormona rasta. Rekombinantni hormon rasta ima identičnu sekvencu kao i prirodni hormon rasta molekulske mase 22 kDa (Saugy i sur., 2006). Pod tvari koje potiču otpuštanje hormona rasta spadaju agonisti grelinskog receptora poput grelina, pralmorelina, ipamorelina, eksamorelina te agonisti receptora somatokrinina poput tesamorelina, sermorelina i somatokrinina (Davenport i sur., 2005; Teichman i sur., 2006).

#### ***2.1.4.1. Utjecaj na sportsku izvedbu***

O efektu kojeg rekombinantni hormon rasta ima na izvedbu sportaša još se istražuje i mišljenja su podijeljena. Pozitivni utjecaji hormona rasta bazirani su na njegovim anaboličkim i lipolitičkim svojstvima (Saugy i sur., 2006). Injektiranje rekombinantnog hormona rasta kod osoba s njegovom deficijencijom pokazalo se vrlo korisnim jer je povećalo njihovu mišićnu masu, smanjen je udio masti, povećan je maksimalni aerobni kapacitet ( $VO_{2\max}$ ) i maksimalna snaga (Bollerslev i sur., 2005; Nass i sur., 1995; Widdowson i Gibney, 2008). Za razliku od ovih istraživanja u kojima je dokazan pozitivan utjecaj hormona rasta na sportsku izvedbu, istraživanja provedena na zdravim sportašima nisu pokazala znatna poboljšanja prilikom korištenja istog. U istraživanju koje je provela WADA 2010. godine zdravim sportašima davali su hormon rasta, hormon rasta s testosteronom ili placebo. Rezultati su pokazali da su sportaši koji su koristili hormon rasta povećali mišićnu masu i smanjili udio masti, ali bez ikakvog utjecaja na aerobni kapacitet (Meinhardt i sur., 2010). U ostalim istraživanjima pokazalo se da je došlo do smanjenja udjela masti u tijelu, ali bez ikakvog utjecaja na snagu ili aerobni kapacitet (Deyssig i sur., 1993; Yarasheski i sur., 1993). Korištenje rekombinantnog hormona rasta kod pacijenata s manjkom hormona pokazalo je napredak u mentalnom stanju, posebice razini energije, raspoloženju, anksioznosti i napetosti (Mahajan i sur., 2004). Hormon rasta također pomaže u poboljšanju kognitivnih funkcija, posebno učenja i pamćenja i koristi se liječenje pacijenta s kognitivnim problemima koji su često rezultat nedostatka hormona rasta (Nyberg i Hallberg, 2013).

Velika je nedosljednost između onog što se smatra da hormon rasta uzrokuje i provedenih studija. Razlog tome je to što većina korisnika hormona rasta kombinira s nekim steroidima i drugim nedozvoljenim sredstvima koji onda donose znatno veća poboljšanja. Rekombinantni hormon rasta jedan je od prvih spojeva koji je stavljen na listu zabranjenih supstanci od strane (IOC) još 1989. godine (Ehrnberg i Rosén, 2008).

#### ***2.1.4.2. Nuspojave***

Dugoročna zlouporaba rekombinantnog hormona rasta povećava rizik od akromegalije, sindroma karakteriziranog prekomjernim rastom kostiju. Simptomi uključuju smetnje vida,



glavobolju, poremećaje spavanja, abnormalni rast kostiju lica i bolove u zglobovima. Korištenje hormona rasta može uzrokovati i kardiomiopatiju, osteoporozu, probleme s menstruacijom kod žena, dijabetes i poremećaje u metabolizmu lipida (Vilar i sur., 2017).

#### **2.1.4.3. Detekcija**

Sve do Olimpijskih igara 2004. godine dokazivanje prisutnosti rekombinantnog hormona rasta smatralo se nemogućim. Osim što je hormon rasta peptid s vrlo kratkim vremenom poluživota od 20 minuta do 4 sata, ovisno je li unesen intravenozno ili subkutano, i niskom koncentracijom u urinu, sekvenca rekombinantnog hormona rasta identična je sekvenci prirodnog hormona. Ne postoji način korištenja posttranslacijskih modifikacija molekule kako bi se uočila razlika između rekombinantnog i prirodnog hormona. Prosječna koncentracija hormona rasta u urinu je 100 – 1000× manja nego u krvi, stoga se testovi za detekciju baziraju na analizi krvi (Saugy i sur., 2006). Dvije su glavne strategije dokazivanja hormona rasta u krvi – indirektna i direktna. Direktna metoda temelji se na činjenici da rekombinantni hormon rasta postoji isključivo u nativnoj formi molekulske mase 22 kDa, dok je prirodni hormon prisutan u više različitih oblika. Kada je rekombinantni hormon injektiran u tijelo kroz određeni vremenski period se poveća količina nativne 22 kDa izoforme u odnosu na druge cirkulirajuće oblike čije se izlučivanje potiskuje. Vrijeme detekcije je 24 – 36 sati nakon unošenja, ovisno o unesenoj dozi (Bidlingmaier i sur., 2000). Indirektna metoda temelji se na korištenju biomarkera koji su manje varijabilni i osjetljiviji od hormona rasta i imaju duže vrijeme poluživota. Ovaj krvni test indirektno detektira suprafiziološke koncentracije hormona rasta mjerenjem koncentracije njegovih produkata IGF-1 i prokolagen-N-terminalnog propeptida (P-III-NP). Testiranjem za IGF-1 i P-III-NP koji imaju duži poluživot, potencijalno vrijeme detekcije produženo je i do sedam dana nakon injektiranja hormona. Međutim, ova metoda ne može služiti samostalno kao dokaz zlouporabe rekombinantnog hormona rasta (Holt, 2013).

#### **2.1.5. Inzulin**

Inzulin je dvolančani polipeptidni hormon kojeg sintetiziraju i izlučuju beta stanice Langerhansovih otočića u gušterači (Sonksen, 2001). Biosinteza inzulina u  $\beta$ -stanicama gušterače regulirana je mnogim mehanizmima, ali je primarno stimulirana prisutnošću glukoze i cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). Nakon završetka sinteze inzulin se nalazi u granulama  $\beta$ -stanica sve dok se ne otpusti u krvotok. Najvažnija fiziološka supstanca koja regulira otpuštanje inzulina iz  $\beta$ -stanica u krvotok je glukoza. Glukoza transporterom GT-2 prolazi kroz staničnu membranu, podliježe raznim metaboličkim procesima koji uzrokuju porast omjera adenozin trifosfata (ATP) / adenozin difosfat (ADP) u stanici. Oba supstrata, i ATP i ADP utječu

na kalijeve kanale čija je aktivnost inhibirana ili stimulirana povišenom koncentracijom ATP-a, odnosno ADP-a (Ashcroft, 1988). Depolarizacija stanične membrane koja je, između ostalog, povezana i s inaktivacijom kalijevih kanala osjetljivih na ATP, rezultira priljevom kalcija kroz kalcijeve kanale te dolazi do razbijanja i oslobađanja inzulinskih granula. Nakon što je oslobođen, inzulin cirkulira krvotokom s vremenom poluživota od 12 minuta (Manninen, 2006). Glavni zadatak inzulina, zajedno s ostalim hormonima glukagonom ili somatostatinom, je regulacija razine glukoze u krvi čiju razinu smanjuje potičući unos glukoze u većinu stanica organizma. Analizi inzulina koji su dobiveni metodama genetičkog inženjerstva imaju isti glavni zadatak kao i prirodni inzulin u kontroliranju razine glukoze u krvi. Modifikacijama su nastale 2 vrste analoga: brzdjelujući koji se puno brže apsorbiraju i brže djeluju od prirodnog inzulina (inzulin lispro i aspart) i oni koji djeluju u periodu između 8 i 24 sati (Heinemann i Muchmore, 2012).

#### ***2.1.5.1. Utjecaj na sportsku izvedbu***

Primarni izvor ugljikohidrata kod sportaša tijekom utrke ili utakmice je zaliha glikogena u mišićima. Što je ta zaliha veća, to mišići mogu pretrpjeti veći napor do iscrpljenja. Inzulin radi u kombinaciji s anaboličkim steroidima. Inhibira katabolizam mišića i jetre stimulirajući sintezu glikogena i proteina, omogućavajući ulaz aminokiselina u mišiće čime se povećava njihova otpornost i izdržljivost (Bonadonna i sur., 1993; Kimball i sur., 1994) Time uzrokuje skladištenje veće količine glikogena u mišićima što omogućava veću izdržljivost i brži oporavak nakon napornog treninga. To dovodi do veće mišićne snage i izdržljivosti prilikom sportske izvedbe. Inhibirajući razgradnju proteina u mišićima, kombinacijom visoko proteinske i ugljikohidratne dijeta inzulin uzrokuje povećanje mišićne mase (Lim i sur., 2003).

#### ***2.1.5.2. Nuspojave***

Hipoglikemija je najčešća komplikacija do koje dolazi prekomjernim korištenjem inzulina. Hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti, kome, napadaja pa čak i smrti. Nastanak komplikacija ovisi o vremenu dopingiranja, dozi koja je korištena i prije će nastati korištenjem inzulinskih analoga (inzulin lispro i inzulin aspart). Često se događa kod korisnika koji nisu dijabetičari i nemaju rezistenciju na inzulin (Elkin i sur., 1997). Zloupotreba inzulina može uzrokovati i hipokalijemiju jer inducira odlazak kalija u stanice, što može dovesti do grčenja mišića, aritmija i problema sa srcem (Larance i sur., 2008).

### **2.1.5.3. Detekcija**

Problem kod dokazivanja zlouporabe inzulina predstavlja teško razlikovanje prirodnog i egzogenog inzulina korištenog za poboljšanje sportske izvedbe. Inzulin izlučivan iz  $\beta$ -stanica gušterače je početno sintetiziran kao proinzulin koji se potom cijepa kako bi nastali  $\alpha$  i  $\beta$  lanci inzulinske molekule. Ostatak molekule proinzulina tvori C-peptid. Prisutnost inzulina, ali bez C-peptida ili proinzulina sugerira da je inzulin egzogenog podrijetla. Ako je inzulin injektiran očekivano je da se u kratkom vremenu povećaju razine inzulina, a razine C-peptida i proinzulina se ne bi mijenjale ili bi pale (Collomp i sur., 2005; Agon, 2008). Test za dokazivanje prisutnosti egzogenog inzulina provodi se analizom urina ili krvi imunokemijski ili uz pomoć afinitetne kromatografije, a zatim tekućinske kromatografije i tandem masene spektrometrije. Ova je metoda relativno nova i skupa, stoga se i dalje u većini laboratorija i dalje koriste imunokemijske analize urina (Thevis i Schänzer, 2005).

### **2.1.6. Agonisti adrenergičnih $\beta$ -2 receptora ( $\beta$ -2 agonisti)**

Beta-2-agonisti su skupina lijekova koji se koriste u liječenju astme, astme izazvane naporom i ostalih bolesti dišnog sustava. Postoje dvije vrste beta receptora:  $\beta$ -1 koji se nalazi u mozgu i srcu te  $\beta$ -2 koji se nalazi u mozgu, plućima i krvnim žilama. Beta-2 agonisti vežu se na  $\beta$ -2 receptore koji uzrokuju opuštanje glatkih mišića. Opuštanje mišića dovodi do dilatacije dišnih puteva, vazodilatacije u mišićima i jetri, otpuštanje inzulina i relaksaciju mišića uterusa zbog čega se koriste i za sprječavanje prijevremenih poroda (Navodaya i sur., 2013). Mehanizam djelovanja beta-2 agonista posredovan je stimulacijom proizvodnje cAMP-a nakon aktivacije enzima adenilat ciklaze koji je vezan s  $\beta$ -2 receptorom (Price i Clissold, 1989). U plućima, cAMP smanjuje koncentraciju kalcija unutar stanica i aktivira protein kinazu A, dolazi do inaktivacije kinaze lakog lanca miozina (MYLK) i aktivacije fosfataze lakog lanca miozina. Kombinacija snižene koncentracije kalcija, povećane membranske propusnosti za fosfat i smanjene aktivnosti kinaze lakog lanca miozina uzrokuju relaksaciju glatkih mišića i dilataciju dušnika (Proskocil i Fryer, 2005).

Beta-2 agonisti unose se inhalacijom i oralno te mogu biti kratkodjelujući i dugodjelujući, a mogu se kombinirati i s manjim količinama kortikosteroida (Collomp i sur., 2010).

#### **2.1.6.1. Utjecaj na sportsku izvedbu**

Korištenje većine  $\beta$ -2 agonista je zabranjeno 2010. godine od strane Svjetske antidopinške agencije kako izvan, tako i tijekom natjecanja. Jedini dopušteni spojevi su

salbutamol (maksimalno 1600 µg/mL u urinu), formoterol (maksimalno 36 µg/mL u urinu) i salmeterol, ali uz priloženu i odobrenu liječničku dokumentaciju (WADA, 2010).

Proveden je niz studija u kojima se pokušalo dokazati da upotreba β-2 agonista uzrokuje poboljšanje u sportskoj izvedbi, međutim većina ih je pokazala da nemaju bitan učinak na sportsku izvedbu (Backer i sur., 2007). Za neke je dokazan utjecaj na sportsku performansu, ovisno o tome je li stimulans konzumiran oralno ili je inhaliran i je li unesen u terapijskim ili supratherapijskim dozama (Collomp i sur., 2010). Prilikom korištenja inhaliranog salbutamola u terapijskim dozama pokazalo se da nema poboljšanja izdržljivosti, povećanja maksimalnog aerobnog kapaciteta i mišićne snage (Goubault i sur., 2001; Sandsund i sur., 1998; Sporer i sur., 2008). Studije u kojima su sudionicima davali terapijske doze oralno unesenog salbutamola pokazale su malo povećanje praga izdržljivosti, maksimalnog aerobnog kapaciteta i mišićne snage (Collomp i sur., 2002; Collomp i sur., 2005; Tjørhom i sur., 2007). Oralna administracija supratherapijskih doza β-2 agonista pokazala je značajnije povećanje mišićne snage, anaerobne snage i izdržljivosti (Van Baak i sur., 2000; Le Panse i sur., 2005). Doza potrebna za postizanje ovakvih efekata je veća nego što se koristi u terapijske svrhe i ona je pri oralnom unosu 10 – 20 puta veća nego ona inhalacijska. Mehanizam djelovanja β-2 agonista za poboljšanje sportskih performansi još uvijek nije u potpunosti jasan (Kindermann, 2007).

#### **2.1.6.2. Nuspojave**

Nuspojave uzrokovane inhalacijom β-2 agonista su glavobolja, pretjerano znojenje, grčevi mišića, mučnina, hiperglikemija i hipokalijemija te tahikardija i tremor mišića koji se pretežito javljaju prilikom korištenja kratkodjelujućih agonista (Abramson i sur., 2003). Dugotrajno korištenje agonista može razviti i toleranciju na njihov učinak (Anderson i Brannan, 2004).

#### **2.1.7. Simpatomimetički amini**

Simpatomimetički stimulansi su skupina spojeva zabranjena tijekom natjecanja u svim sportovima. Pojačavaju aktivnost simpatikusa i dijele se na izravne i neizravne. Dok izravni simpatomimetički stimulansi aktiviraju adrenergičke receptore kao i neurotransmiteri epinefrin i norepinefrin, neizravni povisuju razinu noradrenalina u sinaptičkoj pukotini stimulirajući njegovo otpuštanje iz vezikula ili inhibiciju povratka u aksoplazmu (Zorc i Knežević, 2001). I simpatomimetički amini i β-2 agonisti spadaju pod simpatomimetičke stimulanse koji oponašaju ili modificiraju endogene agoniste simpatičkog živčanog sustava. Razlika je što β-2

agonisti spadaju pod izravne simpatomimetičke stimulanse, a simpatomimetički amini pod neizravne simpatomimetike. Glavni stimulansi koji se koriste su amfetamini i efedrini koji djeluju na središnji živčani sustav kako bi ubrzali, povećali intenzitet ili smanjili trajanje određenih reakcija. Koriste ih sportaši kako bi ubrzali vrijeme reakcije, bili budniji, smanjili osjećaj umora i povećali agresivnost i koncentraciju (Schifano i Rudge, 2004). Stimulansi se dijele na specifične (ciljaju specifično mjesto određenog receptora ili imaju specifičan mehanizam djelovanja na određeni receptor) i nespecifične (utječu na različita ciljna mjesta i utječu s više različitih staničnih odgovora). Ukoliko je dokazano korištenje nespecifičnih stimulansa kazna se ne može smanjiti (2 godine za prvi prekršaj), a prilikom uzimanja specifičnih kazna se može reducirati ukoliko postoji legitimno objašnjenje za korištenje (WADA, 2009).

### **2.1.7.1. Amfetamini**

Amfetamini su skupina simpatomimetičkih agenasa koji djeluju kako na centralni, tako i na periferni živčani sustav. Svi su amfetamini derivati  $\beta$ -fenetilamina, spoja prirodno prisutnog u tijelu koji ima ulogu neuromodulatora i u manjoj mjeri neurotransmitera. Djeluju kao psihostimulansi povećavajući agresivnost i koncentraciju te smanjujući osjećaj umora i boli što sportašima omogućava veću izdržljivost. Postoji nekoliko mehanizama putem kojih amfetamini ispoljavaju svoj utjecaj – stimuliraju otpuštanje neurotransmitera dopamina, serotonina i norepinefrina, inhibiraju enzime monoamin-oksidadu A i B koji su odgovorni za razgradnju tih neurotransmitera čime se onda produžuje stimulacija postsinaptičke membrane i nakuplja se dopamin u citoplazmi (Seiden i sur., 1993). Iako se amfetamini vežu na sve monoaminske transportere, stimulacijski efekt se odvija prvenstveno kroz dopamin i ovisi o dopaminskom transporteru. Amfetamini onemogućuju dopaminskom transporteru da ukloni dopamin iz sinapse i olakšava prijenos citoplazmatskog dopamina u sinapsu i ekstracelularni prostor. Omogućavaju i nakupljanje dopamina u citoplazmi koji se potom transportira u sinapsu (Fleckenstein i sur., 2007). Amfetamini se u medicini koriste za liječenje poremećaja pozornosti s hiperaktivnošću (ADHD, prema engl. Attention Deficit Hiperactivity Disorder), narkolepsije, pretilosti i ponekad kao lijek protiv depresije i ublažavanja kronične boli s (Navodaya i sur., 2013; Stahl, 2017). Dokazivanje se najčešće provodi analizom urina kombinacijom plinske kromatografije i masene spektrometrije, 1 – 6 sati nakon odrađenog natjecanja. Razvoj tehnologije omogućio je i dokazivanje spojeva koji prije nisu mogli biti detektirani koristeći spoj tekućinske kromatografije i masene spektrometrije (Deventer i sur., 2011).

Nuspojave koje se javljaju prilikom uzimanja amfetamina su nagle promjene u raspoloženju, gubitak apetita, povišenje krvnog tlaka, nesanica, strah, povraćanje, nervoza, uzrujanost, pojavljivanje trnaca po cijelom tijelu i povišena temperatura (Berman i sur., 2009; Bhasin i sur., 1996). Sportaši koji koriste amfetamine imaju povećani rizik od srčanog udara i toplinskog udara jer im je smanjena sposobnost termoregulacije. Vrlo je velik i rizik od razvijanja ovisnosti o amfetaminima koja onda donosi daljnje probleme (Schifano i Rudge, 2004).

Pretpostavka da amfetamini poboljšavaju izvedbu u sportovima koji zahtijevaju snagu, brzinu i izdržljivost je upitna. Nekoliko starijih studija pokazuju povećanje snage određenih mišićnih skupina (Karpovich, 1959; Smith i Beecher, 1959), dok je većina novih studija zaključila da nemaju ulogu u poboljšanju fizičkih sposobnosti sportaša (Bouchard i sur., 2002; Deventer i sur., 2011). Ono u čemu se sva provedena istraživanja slažu je njihov utjecaj na izvođenje psihomotornih zadataka. Poboljšanje u dužem održavanju pozornosti i većoj koncentraciji omogućuje sportašima da se bore protiv umora i omogućuje im obavljanje kompleksnih motoričkih zadataka kroz duži vremenski period (Cooper, 2008).

#### **2.1.7.2. Efedrini**

Efedra alkaloidi su simpatomimetički stimulansi, izolirani iz biljki roda *Ephedra* (*E. sinica*, *E. intermedia*, *E. equisetina*) ili proizvedeni sintetskim i biosintetskim putem (Bucci, 2000). Djeluju kao agonisti  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergičkih receptora i pojačavaju otpuštanje norepinefrina iz simpatičkih neurona (Hoffman i Lefkowitz, 1996). Efedrin i slične komponente poput pseudoefedrina i fenilpropanolamina su strukturno vrlo slične amfetaminima, ali su slabijeg djelovanja. Efedrin je indirektan simpatomimetik jer djeluje tako da prenosi norepinefrin iz presinaptičkog živčanog završetka u sinaptičku pukotinu. Pokazuje i stimulacijski učinak na  $\alpha$ - i  $\beta$ -adrenergičke receptore te ima manji inhibicijski učinak na enzim monoamin-oksidadu (Schifano i Rudge, 2004). Ti se alkaloidi koriste u terapijske svrhe za povećanje prohodnosti dišnih puteva, liječenje alergijskog rinitisa i kašlja. Najveća dozvoljena doza nepreskriptivnog efedrina je 25 mg, s maksimalnom dnevnom dozom od 100 mg (Gurley i sur., 2000). Česti su sastojak dijetetskih proizvoda za mršavljenje u kombinaciji s kofeinom jer stimuliraju termogenezu u adipoznom tkivu (Halpern i Mancini, 2003).

Efedrin se izlučuje u urin i njegovo je vrijeme poluživota 3 – 6 sati, što se može prolongirati povećanjem pH urina. Standardni test za dokazivanje prisutnosti efedrina u urinu je kombinacija plinske kromatografije i masene spektrometrije. Test je pozitivan ukoliko je u urinu prisutno više od 10  $\mu\text{g/mL}$  nedozvoljene supstance (Dumestre-Toulet i Kintz, 2000). Iako

je ovo i dalje standardizirani test u svim laboratorijima, sve se više koristi i tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti (engl. *High performance liquid chromatography*, HPLC) u kombinaciji s masenom spektrometrijom zbog brze, točne i precizne analize (Spyridaki i sur., 2001).

Zlouporaba efedrina može uzrokovati glavobolju, vrtoglavicu, tremor, uzrujanost, nervozu, povišenje krvnog tlaka i halucinacije. Korištenje većih doza može dovesti do puno ozbiljnijih posljedica poput hipertenzije, aritmija, srčanog udara, vaskularno-neuroloških poremećaja, moždanog udara i smrti (Rezkalla i sur., 2002; Samenuk i sur., 2002).

Sportaši koriste efedrine u istu svrhu kao i amfetamine, kako bi povećali razinu koncentracije, energije i budnosti te smanjili osjećaj umora. Istraživanja nisu pokazala nikakav utjecaj na poboljšanje fizičkih performansi kod doza efedrina do 120 mg (Bohn i sur., 2003; Bucci, 2000; Smith i Perry, 1992), međutim pokazalo se da kombinacija efedrina i kofeina ima puno veći utjecaj na fizičke performanse sportaša nego svaka komponenta zasebno. Istraživanja su provedena na način da je sportašima 2 sata prije utrke dana kombinacija efedrina i kofeina. Rezultati su pokazali poboljšanje konačnog vremena trajanja utrke za 2 – 4,5 %, povećanje maksimalnog aerobnog kapaciteta i povećanje vremena do iscrpljenja (Bell i sur., 2001; Bell i McLellan, 2002; Jacobs i sur., 2003).

### **2.1.8. Glukokortikoidi**

Kortizol je steroidni hormon kojeg izlučuje kora nadbubrežne žlijezde i količinski je najzastupljeniji glukokortikoid kod žena i muškaraca. U tijelu je prisutan i kortikosteron koji ima slabije djelovanje od kortizola. Glukokortikoidi sudjeluju u brojnim fiziološkim procesima koji uključuju stimulaciju glukoneogeneze, osobito u jetri, pojačavajući ekspresiju enzima potrebnih za glukoneogenezu i mobilizirajući aminokiseline iz jetre, što rezultira sintezom glukoze iz neugljikohidratnih supstrata poput aminokiselina i glicerola, zatim inhibira povišenje razine glukoze u mišićima i adipocitima, povećava razinu hemoglobina u krvi, povećava retenciju natrija i izlučivanje fosfora, stimulira lipolizu u adipocitima gdje hidrolizom triglicerida i otpuštanjem masnih kiselina nastaje supstrat potreban za proizvodnju energije putem  $\beta$ -oksidacijskog puta (Brooks i sur., 2005; Tortora i Derrickson, 2016) i alkalozu (Lupien i sur., 2009). Glukokortikoidi sprječavaju preopterećenje imunskog sustava kao odgovor na mišićno oštećenje tijekom treninga zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih svojstava (Sapolsky i sur., 2000). Također su bitni za održavanje pozornosti i pamćenja, kao i regulaciju volumena tjelesnih tekućina. Glukokortikoidi se vežu na glukokortikoidni receptor koji je prisutan u gotovo svim stanicama. Aktivirani receptor-glukokortikoid kompleks potiče ekspresiju protuupalnih

proteina i represira ekspresiju proteina upale u citosolu tako što sprječava translokaciju transkripcijskih faktora iz citosola u jezgru (Rhen i Cidlowski, 2005). Zbog toga se glukokortikoidi koriste u medicini za liječenje artritisa i dermatitisa, autoimunih bolesti, alergija, astme i adrenalne insuficijencije koju karakterizira manjak kortizola u tijelu (Duclos, 2010). Danas postoji puno sintetskih glukokortikoida koji se mogu primjenjivati oralno, rektalno, intravenozno i intramuskularno. Jedino se periartrikularna primjena smatra lokalnom i dopuštena je tijekom natjecanja ukoliko postoji potrebna medicinska dokumentacija (WADA, 2018).

### ***2.1.8.1. Utjecaj na sportsku izvedbu***

Glukokortikoidi su već 1984. godine bili zabranjeni tijekom natjecanja od strane Međunarodnog olimpijskog odbora, a 2004. godine ih je zabranila i Svjetska antidopinška agencija. Fiziološka svojstva glukokortikosteroida ukazuju na to da se mogu koristiti u svrhu poboljšanja sportske izvedbe kod sportaša – protuupalni i analgetski efekti mogu inhibirati i smanjiti osjećaj boli u mišićima te povećati izdržljivost do potpunog iscrpljenja. Glukokortikoidi utječu na priljev kalcija u stanice i imaju inhibicijski učinak na sintezu enzima cAMP fosfodiesteraze (Viru i Viru, 2004). Time se stimulira i veći metabolički učinak epinefrina pri čemu dolazi do oslobađanja masnih kiselina iz adipocita i ubrzavanja lipolize tijekom vježbanja (McMurray i Hackney, 2005). Oralni glukokortikoidi povećavaju kapacitet natrij-kalijeve crpke i smanjuju koncentraciju kalija u plazmi, što je povezano s većom rezistencijom mišića na napor i lakšom prilagodbom na intenzitet treninga (Clausen, 2003; McKenna i sur., 2008). Kortizol i ostali glukokortikoidi imaju ulogu u ponovnom uspostavljanju homeostaze nakon što je tijelo bilo izloženo stresu. Njihov metabolički utjecaj uključuje aktivaciju kataboličkih i antianaboličkih procesa u tkivima. To je ključno za sintezu proteina potrebnu pri adaptaciji mišića u stresnim situacijama (Bender, 2002). Studije su pokazale da kratkoročno uzimanje glukokortikoida poboljšava sportsku izvedbu za 54 – 80 % uz povećanje izdržljivosti, maksimalnog aerobnog kapaciteta, smanjen osjećaj umora te brži i efikasniji oporavak (Arlettaz i sur., 2007; Collomp i sur., 2008; Soetens i sur., 1995).

### ***2.1.8.2. Nuspojave***

Prevelika razina i dugo korištenje egzogenih ili endogenih glukokortikoida ima utjecaj na mnoge fiziološke procese što rezultira smanjenom mogućnosti apsorpcije kalcija, slabijim zacjeljivanjem rana, umorom i slabošću u mišićima, povećanim rizikom od infekcija (Duclos i sur., 2007; Tortora i Derrickson, 2016) osteoporozom, imunodeficijencijom, hipertenzijom, glaukomom, neravnotežom elektrolita i nutrijenata u tijelu (Curtis i sur., 2006), inzulinskom



rezistencijom i kardiovaskularnim problemima (hipertenzija i ateroskleroza) (Buttgereit i sur., 2005). Glukokortikoidi induciraju proizvodnju slobodnih radikala interferirajući s prijenosom elektrona u mitohondrijima što rezultira oštećenjem mitohondrija i njihove funkcije (Duclos i sur., 2004). Terapija glukokortikoidima kod pacijenata koji nemaju povijest dijabetesa može uzrokovati abnormalno povećanje razine glukoze u krvi i uzrokovati steroidni dijabetes (American Diabetes Association, 2012). Dugotrajna konzumacija kortikosteroida može uzrokovati i promjene raspoloženja, maniju, depresiju, insomniju, probleme s pamćenjem i održavanjem koncentracije (Benyamin i sur., 2008; Wolkowitz i sur., 1990).

### **2.1.9. Kanabinoidi**

Više od 400 različitih spojeva koji pripadaju u 18 različitih kemijskih grupa nađeni su u biljkama i nazivamo ih fitokanabinoidima, ali i u našem organizmu gdje ih nazivamo endogenim kanabinoidima. Najvažniji biljni izvori tih spojeva su biljke roda *Cannabis* (*C. sativa*, *C. indica*, *C. ruderalis* – ovisno o tome smatraju li se vrstama ili podvrstama vrste *C. sativa*), a najpoznatiji fitokanabinoidi su tetrahidrokanabinol (THC), kanabidiol (CBD), kanabikromen (CBC), kanabigerol (CBG), kanabiol (CBN), kanabinodiol (CBND), kanabielsoin (CBE), kanabitrol (CBT), kanabiciklol (CBL) (Grotenherm, 2003). Svi navedeni spojevi su derivati kanabigerola (CBG) i razlikuju se u načinu ciklizacije prekursora. Fitokanabinoidi se mogu naći i u drugih biljnih vrsta, poput *Echinacea purpurea*, *Acmella orelacea* i *Radula marginata*, a najpoznatiji fitokanabinoidi su lipofilni alkilamidi (Bauer i sur., 2008). Najzanimljiviji i najistraživaniji spoj je tetrahidrokanabinol (THC) zbog najizraženijih psihoaktivnih svojstava. THC se metabolizira u psihoaktivnu supstancu 11-hidroksi- $\Delta^9$ -tetrahidrokanabinol (11-OH-THC) i zatim u primarni inaktivni metabolit 11-nor-9-karboksi-THC (Hilderbrand, 2011). THC je topljiv u lipidima i slabo topljiv u vodi. Apsorpcija aktivne komponente THC-a u plućima je vrlo brza. Maksimalne količine u krvi su normalno postignute 3 – 8 minuta nakon unosa, početak psihoaktivnog djelovanja 20 min nakon, a maksimalni efekti se postižu 2 – 4 sata nakon unosa. Psihoaktivno djelovanje može trajati 4 – 6 sati (Drumer i Odell, 2001; Reinhardt i Midio, 1993).

Kanabinoidi mogu biti skladišteni u masnom tkivu i sporo izlučivani urinom. Inhibiraju oslobađanje acetilkolina u hipokampusu odgovornom za kognitivne aktivnosti poput učenja i pamćenja. Također je inhibirano oslobađanje norepinefrina iz cerebralnog korteksa i malog mozga koji su odgovorni za motoričku koordinaciju i pobuđenost (Porter i Felder, 2001; Pertwee, 1997). Kanabinoidi ispoljavaju svoje djelovanje putem receptora CB1 i CB2 koji su dio kompleksa G-proteina i 7TM receptora (Clayton i sur., 2002). CB1 receptori se primarno nalaze u perifernom i središnjem živčanom sustavu (cerebralnom korteksu, hipokampusu,

amigdali, malom mozgu), a nađeni su i u plućima, bubregu, mišićnim stanicama, jajnicima i mrežnici (Pagotto i sur., 2006). CB2 receptori se prvenstveno nalaze u bijelim krvnim stanicama, a otkriveni su i u slezeni, krajnicima, timusu, gastrointestinalnom sustavu i mikroglija stanicama (Galiègue i sur., 1995). CB2 receptor je 44 % homologan s CB1 receptorom.

Prvi identificirani endogeni agonisti kanabinoidnih receptora su anandamid i 2-arahidonoilglicerol (Devane i sur., 1992; Sugiura i sur., 1995). Oba spoja mogu aktivirati CB1 i CB2 receptore i sintetiziraju se kao odgovor na povećanje razine unutarstaničnog kalcija (Howlett i sur., 2002). THC također može aktivirati oba kanabinoidna receptora. Ovi i nedavno otkriveni endogeni kanabinoidi, zajedno s receptorima, tvore endokanabinoidni sustav uključen u čitav niz različitih bioloških funkcija. Važna uloga neuralnog CB1 receptora je regulacija oslobađanja neurotransmitera na način koji će omogućiti održavanje homeostaze onemogućujući pretjeranu neurološku aktivnost u središnjem živčanom sustavu (Howlett i sur., 2002; Pertwee i Ross, 2002). Povećanje razine unutarstaničnog kalcija od strane određenih neurotransmitera može uzrokovati biosintezu endokanabinoidnih molekula i njihovo otpuštanje u sinapsu koje onda zatim djeluju na CB1 receptore kako bi se inhibiralo oslobađanje neurotransmitera GABA (gama-aminomaslačna kiselina) i glutamata. Aktivacija CB2 receptora može uzrokovati otpuštanje citokina iz stanica imunskog sustava i utjecati na njegovu funkciju modulirajući migraciju leukocita u i izvan središnjeg živčanog sustava (Cabral i Staab, 2005). Aktivacija CB1 receptora kanabinoidima uzrokuje aktivaciju G-proteina što smanjuje koncentraciju cikličkog AMP-a (cAMP), inhibirajući enzim adenilat ciklazu i povećavajući koncentraciju mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAP kinaza) (Pertwee, 2006). Agonisti CB2 receptora također uzrokuju smanjenje koncentracije cAMP-a, ali povećavaju njegovu koncentraciju u leukocitima. Točna uloga cAMP kaskade u imunskom sustavu nije još u potpunosti poznata (Herring i sur., 1998).

Djelovanje THC-a je rezultat njegove djelomično agonističke aktivnosti prema CB1 i CB2 receptorima. Njegova psihoaktivna svojstva rezultat su aktivacije tih receptora pri čemu dolazi do smanjenja koncentracije cAMP-a inhibicijom enzima adenilat ciklaze. THC se veže na receptore s manjim afinitetom i specifičnošću nego endokanabinoidi (Pertwee, 2008). THC ima i antioksidativna svojstva, te na taj način štiti neurone od oksidacijskog stresa (Pertwee, 2006). THC se koristi za liječenje nekih simptoma AIDS-a, anoreksije, mučnine i povraćanja povezanih s kemoterapijom (Campos i sur., 2003). Kanabidiol (CBD) je jedini kanabinoid koji nije zabranjen u sportu od strane Svjetske antidopinške agencije jer nema psihoaktivna svojstva, ali posjeduje anksiolitička i antipsihotička svojstva te može promijeniti djelovanje THC-a ukoliko

su oba spoja prisutna u tijelu (Huestis i sur., 2011). Koristi se za liječenje epilepsije i, u kombinaciji s THC-om, za liječenje multiple skleroze te neuropatske boli (Hilderbrand, 2011).

Zabranjene su i druge psihoaktivne tvari koje kao i kanabinoidi ne djeluju na fizičku izvedbu već na središnji živčani sustav, poput alkohola, sedativa poput benzodiazepina, raznih stimulansa i narkotika (WADA, 2020).

### ***2.1.9.1. Utjecaj na sportsku izvedbu***

Zbog svog ergolitičkog djelovanja kanabis ne uzrokuje poboljšanje sportske izvedbe, već ju limitira jer djeluje na kognitivne funkcije što onemogućuje sportašima da djeluju na vrhunskoj razini. Također smanjuje aerobnu izdržljivost i snagu. Posebno je opasno u ekstremnim sportovima koji zahtijevaju brzo donošenje odluke, bistar um i vrlo brze reakcije. Međutim, sportaši ga koriste kako bi se smirili, smanjili tjeskobu, nervozu i bili opušteni jer im to pomaže pri sportskoj izvedbi i ponekad je ključno za ostvarivanje dobrih rezultata (Campos i sur., 2003). Kanabis uzrokuje euforiju, daje samopouzdanje, opušta tijelo, smanjuje nervozu, omogućuje veću smirenost te smanjuje stres i tremu pred natjecanje. Poboljšava san i ubrzava oporavak sportaša, smanjuje strah i anksioznost. Pojačava osjetilnu percepciju, ubrzava puls te smanjuje osjećaj boli i umora djelujući kao analgetik (Huestis i sur., 2011). Kanabis se od 1989. godine nalazi na popisu zabranjenih tvari od strane Međunarodnog olimpijskog odbora, a 2004. zabranila ga je i Svjetska antidopinška agencija (WADA, 2004).

### ***2.1.9.2. Nuspojave***

Stimulativni učinak kanabisa na mozak sličan je kao i onom kod heroína, kokaina, metamfetamina i nikotina. Kanabis uzrokuje velike promjene u ljudskom ponašanju, kao i velike fiziološke i biokemijske promjene. Efekti kanabisa uvelike ovise o korištenoj dozi i uključuju euforiju, pojačavanje osjetilnih percepcija, sporije vrijeme reakcije, opuštanje, izgubljen pojam o vremenu, gubitak koncentracije, rupe u sjećanju, teškoće u pamćenju, promjene raspoloženja, napadaje panike, paranoju i otežano izvođenje psihomotornih aktivnosti. Fiziološki učinci uključuju tahikardiju, vrtoglavicu, mučninu, povećani apetit, vazodilataciju, bronhodilataciju, ubrzanje pulsa, smanjenje udarnog volumena srca i povećanu potrebu za snom. Veliki raspon efekata čini kanabis supstancom koja može biti stimulans, sedativ, halucinogen i sredstvo za smirenje (Huestis i Smith, 2007; Moreira i Lutz, 2008). Kanabinoidi mogu negativno utjecati na plodnost, implantaciju embrija i razvoj djeteta (Campolongo i sur., 2009). Dugoročna konzumacija može dovesti i do kardiovaskularnih problema poput kardiomiopatije, moždanog i srčanog udara, arteritisa i cerebralne ishemije (Thomas i sur., 2014).

### **2.1.9.3. Detekcija**

THC se vrlo brzo nakon unosa apsorbira u krvotoku i metabolizira se u nekoliko metabolita od kojih se 11-nor-9-karboksi-THC koristi kao marker u testovima za dokazivanje. Testovi se sastoje od kombinacije plinske kromatografije i masene spektrometrije te se smatra pozitivnim ukoliko je u urinu prisutno više od 15 µg/L nedozvoljene supstance (Huestis i Smith, 2007). Detekcija je moguća do četiri dana nakon unosa kod povremenih korisnika, a čak i do 30 dana kod kroničnih korisnika (Huestis i sur., 1996).

## **2.2. Pseudodoping**

Pod pseudodopingom podrazumijevamo spojeve i tvari koje nisu zabranjene od strane Svjetske antidopinške agencije. Iako većina tih tvari ima pozitivan fiziološki i psihološki učinak, nije dokazano da imaju značajan efekt na poboljšanje sportske izvedbe sportaša. Vitamini, minerali, omega-3-masne kiseline, koncentracije proteina sirutke, kofein, kolageni, energetska napitci i sokovi, biljni dodaci prehrani poput kurkume, đumbira, indijskog tamjana i ulja noćurka, aminokiseline te ostali suplementi spadaju u kategoriju pseudodopinga jer iako imaju dobre učinke na tijelo i neki poboljšavaju kognitivne funkcije, ne utječu na poboljšanje fizičke izvedbe (Sökmen i sur., 2008).

### **2.2.1. Kofein**

Kofein je prirodni kemijski spoj prisutan u šezdesetak biljnih vrsta, kao na primjer u sjemenkama kave, kakaovca, kola oraha, lišću čajevca, matea, jaupona, sjemenkama i plodovima guarane. Iako nema nikakvu nutritivnu vrijednost i nije nužan za održavanje zdravlja, već se stoljećima koristi za sprječavanje i smanjenje boli i umora (Burke, 2008). Kofein je najkonzumiranija farmakološki aktivna i psihoaktivna supstanca na svijetu koju mnogi sportaši koriste kao legalni stimulans (Sökmen i sur., 2008). Kofein je bio na listi zabranjenih supstanci u sportu sve do 2004. godine, ukoliko je prisutna količina u urinu bila veća od 12 µg/mL (Aguilar-Navarro i sur., 2019). Koncentracija koja se smatra opasnom za ljude je preko 200 µM, što predstavlja između 15 – 20 šalica kave (Fredholm, 1985). Konzumirani kofein se vrlo brzo i u potpunosti apsorbira u gastrointestinalnom traktu. Apsorpcija je potpuna već 1 sat nakon unošenja. Maksimalne vrijednosti kofeina u krvi postignute su 20 – 120 minuta nakon oralnog unošenja. Kofein je dovoljno hidrofoban da prođe kroz sve biološke membrane i transportira se do svih tkiva u tijelu. Veće doze kofeina i njegovo češće uzimanje produžit će njegovo vrijeme poluživota i razgradnje (Liguori i sur., 1997; Mumford i sur., 1996). Nusprodukti koji nastaju prilikom razgradnje kofeina vrlo se brzo pojavljuju u krvotoku i

uključuju paraksantin, teobromin i teofilin. Oni svaki pojedinačno također imaju psihoaktivni utjecaj (Burke, 2008). Kofein se može koristiti za liječenje nekih vrsta glavobolja, niskog krvnog tlaka, prekomjerne težine i prolazne tahipneje kod novorođenčadi (McLellan i sur., 2005; McLellan i sur., 2016).

### ***2.2.1.1 Utjecaj na sportsku izvedbu***

Kofein je stimulator središnjeg živčanog sustava i uzrokuje veću pobuđenost, uzbuđenje, oprez i poboljšava raspoloženje. Zbog toga što kofein vrlo lako prolazi kroz membrane i brzo se apsorbira, njegova se koncentracija u mozgu i središnjem živčanom sustavu vrlo brzo podiže. Mozak ima velik broj receptora za adenzin na koje se veže kofein i blokira djelovanje adenozina što kofein čini antagonistom adenozinskih receptora. Adenzin se u mozgu ponaša i kao neurotransmiter i kao spoj koji uzrokuje otpuštanje ostalih neurotransmitera, pretežito dopamina i glutamata. Prisutnost adenozina i njemu sličnih supstanci uzrokuje smanjenje motoričkih sposobnosti, smanjuje pobuđenost i snižava koncentraciju ostalih stimulacijskih neurotransmitera. Kofein i ostali antagonisti adenozina imaju suprotan efekt blokirajući receptore za adenzin. Kofein stimulira sintezu ostalih važnih neurotransmitera poput serotonina, dopamina, norepinefrina i glutamata. Iako su koncentracije kofeina u krvi premale da direktno uzrokuju kontrakciju mišića, mogu biti dovoljne da poboljšaju sposobnost mozga da aktivira mišiće (Burke, 2008). Ovaj mehanizam uvelike utječe na raspoloženje i aktivnost korisnika, ovisno o dozi kofeina koja je unesena. Kognitivni utjecaji kofeina ovise o uzetoj dozi, vremenu uzimanja i toleranciji na kofein. Kofein povećava izdržljivost kod napornih treninga, pojačava fokus sportaša i smanjuje percepciju boli što može uzrokovati bolju mišićnu kontrakciju i veću snagu (McLellan i sur., 2005).

### ***2.2.1.2 Nuspojave***

Pretjerano konzumiranje kofeina povezano je s ubrzanim kucanjem srca, drhtanjem ruku i poremećajima sna (Landolt i sur., 2004; Paluska, 2003). Konzumiranje i male količine kofeina prije spavanja uzrokuje probleme sa spavanjem, smanjuje ukupno vrijeme spavanja i vrijeme dubokog sna (Landolt i sur., 1995). Poremećaji sna mogu predstavljati veliki problem kod profesionalnih sportaša kojima je san vrlo važan zbog sportske izvedbe, oporavka nakon treninga i prilagodbe na trening (Samuels, 2008, Halson, 2008).

### **3. ZAKLJUČAK**

Kao što svaki novčić ima dvije strane, tako i uporaba doping sredstava ima svoje prednosti i mane. Sportaši ih koriste zbog njihovih svojstava koji im omogućuju ostvarivanje boljih rezultata, često zanemarujući rizike i ozbiljne bolesti do kojih njihova uporaba može dovesti.

Činjenica je da doping predstavlja veliki problem u profesionalnome sportu, kako zbog načina na koji se ostvaruju ciljevi i vrhunski rezultati, tako i zbog težine detekcije nedozvoljenih stimulansa. Napretkom tehnologije razvijaju se nove metode koje će točnije, brže i preciznije odrediti korištenje dopinga, ali se isto tako razvijaju metode i spojevi kojima se i nadalje izbjegava detekcija dopinga i omogućava varanje sportaša. Borba protiv dopinga jest i bit će aktualna u svim sportovima i na svim razinama natjecanja jer ponekad želja za uspjehom, slavom i novčanim nagradama prevagnu nad moralnim uvjerenjima pojedinca, ukoliko se njihova uvjerenja uopće kose s upotrebom dopinga. Sport bi trebao slaviti sposobnosti i mogućnosti ljudske vrste, težnju k vlastitom napretku i pomicanje vlastitih granica – a ne predstavljati borbu protiv znanosti i tehnologije.

## 4. LITERATURA

- Abramson M. J., Walters J., Walters E. H. (2003) Adverse effects of  $\beta$ -agonists: Are they clinically relevant? *American Journal of Respiratory Medicine* **2** (4): 289–297.
- Agon V. (2008) Aspects of the detection of insulin abuse in sport. *Recent Advances in Doping Analysis* **16**: 201–209.
- Aguilar-Navarro M., Muñoz G., Salinero J.J., Muñoz-Guerra J., Fernández-álvarez M., Plata M. D. M., Coso J. Del (2019) Urine caffeine concentration in doping control samples from 2004 to 2015. *Nutrients* **11** (2): 286.
- Anderson S. D., Brannan J. D. (2004) Long-acting  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists and exercise-induced asthma: Lessons to guide us in the future. *Paediatric Drugs Journal* **6**(3): 161–175.
- Appleby M., Fisher M., Martin M. (1994) Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *International Journal of Cardiology* **44**: 171–174.
- Arlettaz A., Portier H., Lecoq A. M., Rieth N., De Ceaurriz J., Collomp K. (2007) Effects of short-term prednisolone intake during submaximal exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise* **39**: 1672–1678.
- Ashcroft F. M. (1988) Adenosine 5'-triphosphate-sensitive potassium channels. *Annual Review of Neuroscience* **11**: 97–118.
- American Diabetes Association (2012) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* **35**: 64–71.
- Backer V., Lund T., Pedersen L. (2007) Pharmaceutical treatment of asthma symptoms in elite athletes - Doping or therapy? *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports* **17**: 615–622.
- Bagatell C. J., Bremner W. J. (1996) Androgens in Men - Uses and Abuses. *The New England Journal of Medicine* **334**: 707–714.
- Bauer R., Woelkart K., Salo-Ahen O. (2008) CB Receptor Ligands from Plants. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **8**: 173–186.
- Bell D. G., Jacobs I., Ellerington K. (2001) Effect of caffeine and ephedrine ingestion on

- anaerobic exercise performance. *Medicine and Science in Sports & Exercise* **33**: 1399–1403.
- Bell D. G., McLellan T. M. (2002) Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. *Journal of applied physiology* **93**: 1227–1234.
- Bender D. A. (2002) Introduction to Nutrition and Metabolism, 3.izd., CRC Press. str. 380–403.
- Benyamin R. M., Vallejo R., Kramer J., Rafeyan R. (2008) Corticosteroid induced psychosis in the pain management setting. *Pain Physician* **11**: 917–920.
- Berman S. M., Kuczenski R., McCracken J. T., London E. D. (2009) Potential adverse effects of amphetamine treatment on brain and behavior: A review. *Molecular Psychiatry* **14**: 123–142.
- Bhasin S., Bremner W. J. (1997) Emerging issues in androgen replacement therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **82**: 3–8.
- Bhasin S., Storer T. W., Berman N., Callegari C., Clevenger B., Phillips J., Bunnell T. J., Tricker R., Shirazi A., Casaburi R. (1996) The Effects of Supraphysiologic Doses of Testosterone on Muscle Size and Strength in Normal Men. *The New England Journal of Medicine* **335**: 1–7
- Bidlingmaier M., Wu Z., Strasburger C. J. (2000) Test method: GH. *Bailliere's best Practice & Research: Clinical Endocrinology & Metabolism* **14**: 99–109.
- Birkeland K. I., Stray-Gundersen J., Hemmersbach P., Hallen J., Haug E., Bahr R. (2000) Effect of rhEPO administration on serum levels of sTfR and cycling performance. *Medicine & Science in Sports & Exercise* **32**: 1238–1243.
- Bohn A. M., Khodae M., Schwenk T. L. (2003) Ephedrine and Other Stimulants As Ergogenic Aids. *Current Sports Medicine Reports* **2(4)**: 220–225.
- Bollerslev J., Hallén J., Fougner K. J., Jørgensen A. P., Kristo C., Fagertun H., Gudmundsen O., Burman P., Schreiner T. (2005) Low-dose GH improves exercise capacity in adults with GH deficiency: Effects of a 22-month placebo-controlled, crossover trial. *European Journal of Endocrinology* **153**: 379–387.
- Bonadonna R. C., Saccomani M. P., Cobelli C., DeFronzo R. A. (1993) Effect of insulin on system A amino acid transport in human skeletal muscle. *The Journal of Clinical Investigation* **91**: 514–521.



- Bouchard R., Weber A. R., Geiger J. D. (2002) Informed decision-making on sympathomimetic use in sport and health. *Journal of Sports & Medicine* **12**: 209–224.
- Brechue W. F., Stager J. M. (1990) Acetazolamide alters temperature regulation during submaximal exercise. *Journal of Applied Physiology* **69**: 1402–1407.
- Brooks G. A., Fahey T., Baldwin K. M. (2005) Exercise Physiology: Human Bioenergetics and Its Application, 4.izd., McGraw-Hill Publishing. str.703–722.
- Brueggemeier R. W. (2006) Sex Hormones (Male) Analogs and Antagonists. *Reviews in Cell Biology and Molecular Medicine* **2**: 5–57.
- Bucci L. R. (2000) Selected herbals human exercise performance. *The American Journal of Clinical Nutrition* **72**: 624–636.
- Burke L. M. (2008) Caffeine and sports performance. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* **33**: 1319–1334.
- Buttgereit F., Burmester G. R., Lipworth B. J. (2005) Optimised glucocorticoid therapy: the sharpening of an old spear. *The Lancet* **365**: 801–803.
- Cabral G. A., Staab A. (2005) Effects on the immune system. *Handbook of Experimental Pharmacology* **168**: 385–423.
- Cadwallader A. B., De La Torre X., Tieri A., Botrè F. (2010) The abuse of diuretics as performance-enhancing drugs and masking agents in sport doping: Pharmacology, toxicology and analysis. *British Journal of Pharmacology* **161**: 1–16.
- Camacho-Hübner C. (2010) Normal Physiology of Growth Hormone and Insulin-Like Growth Factors in Childhood. U: *Endotext*, Feingold K. R. et al., ur. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Campolongo P., Trezza V., Palmery M., Trabace L., Cuomo V. (2009) Chapter 9 Developmental Exposure to Cannabinoids Causes Subtle and Enduring Neurofunctional Alterations. *International Review of Neurobiology* **85**: 117–133.
- Campos D. R., Yonamine M., De Moraes Moreau R. L. (2003) Marijuana as doping in sports. *Sports Medicine* **33**: 395–399.
- Carreras D., Imaz C., Navajas R., Garcia M. A., Rodriguez C., Rodriguez A. F., Cortes R. (1994) Comparison of derivatization procedures for the determination of diuretics in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography* **683**:

195–202.

Chemyo <<https://www.chemyo.com/shop/>> - pristupljeno 15.1.2020

Chen J., Kim J., Dalton J. T. (2005) Discovery and therapeutic promise of selective androgen receptor modulators. *Molecular Interventions* **5**: 173–188.

Chenuaud P., Larcher T., Rabinowitz J. E., Provost N., Cherel Y., Casadevall N., Samulski R. J., Moullier P. (2004) Autoimmune anemia in macaques following erythropoietin gene therapy. *Blood Advances* **103**: 3303–3304.

Chong Z. Z., Kang J. Q., Maiese K. (2002) Angiogenesis and plasticity: Role of erythropoietin in vascular systems. *Journal of Hematotherapy & Stem Cell Research* **11**: 863–871.

Clausen T. (2003) Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiological Reviews* **83**: 1269–1324.

Clayton N., Marshall F. H., Bountra C., O'Shaughnessy C. T. (2002) CB1 and CB2 cannabinoid receptors are implicated in inflammatory pain. *Pain* **96**: 253–260.

Cohen J. C., Faber W. M., Benade A. J. S., Noakes T. D. (1986) Altered serum lipoprotein profiles in male and female power lifters ingesting anabolic steroids. *The Physician and Sportsmedicine* **14**: 131–136.

Collomp K., Arlettaz A., Portier H., Lecoq A. M., Le Panse B., Rieth N., De Ceaurreiz J. (2008) Short-term glucocorticoid intake combined with intense training on performance and hormonal responses. *British Journal of Sports Medicine* **42**: 983–988.

Collomp K., Candau R., Millet G., Mucci P., Borrani F., Préfaut C., De Ceaurreiz J. (2002) Effects of salbutamol and caffeine ingestion on exercise metabolism and performance. *International Journal of Sports Medicine* **23**: 549–554.

Collomp K., Le Panse B., Candau R., Lecoq A. M., De Ceaurreiz J. (2010) Beta-2 agonists and exercise performance in humans. *Science & Sports* **25**: 281–290.

Collomp K., Le Panse B., Portier H., Lecoq A. M., Jaffre C., Beaupied H., Richard O., Benhamou L., Courteix D., De Ceaurreiz J. (2005) Effects of acute salbutamol intake during a Wingate test. *International Journal of Sports Medicine* **26**: 513–517.

Cooper C. E. (2008) Drugs and ergogenic aids to improve sport performance. *Essays in Biochemistry* **44**: 1–10.

Curtis J. R., Westfall A. O., Allison J., Bijlsma J. W., Freeman A., George V., Kovac S. H.,

- Spettell C. M., Saag K. G. (2006) Population-based assessment of adverse events associated with long-term glucocorticoid use. *Arthritis and Rheumatology* **55**: 420–426.
- Davenport A. P., Bonner T. I., Foord S. M., Harmar A. J., Neubig R. R., Pin J. P., Spedding M., Kojima M., Kangawa K. (2005) International union of pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacological Reviews* **57**: 541–546.
- Delanghe J. R., Bollen M., Beullens M. (2008) Testing for recombinant erythropoietin. *American Journal of Hematology* **83**: 237–41.
- Devane W. A., Hanuš L., Breuer A., Pertwee R. G., Stevenson L. A., Griffin G., Gibson D., Mandelbaum A., Etinger A., Mechoulam R. (1992) Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* **258**: 1946–1949.
- Deventer K., Delbeke F. T., Roels K., Van Eenoo P. (2002) Screening for 18 diuretics and probenecid in doping analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography* **16**: 529–535.
- Deventer K., Roels K., Delbeke F. T., Van Eenoo P. (2011) Prevalence of legal and illegal stimulating agents in sports. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **401**: 421–432.
- Deysig R., Frisch H., Blum W., Waldhor T. (1993) Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinologica* **128**: 313–318.
- Diamanti-Kandarakis E., Konstantinopoulos P. A., Papailiou J., Kandarakis S. A., Andreopoulos A., Sykiotis G. P. (2005) Erythropoietin abuse and erythropoietin gene doping: Detection strategies in the genomic era. *Sports & Medicine* **35**: 831–840.
- Drummer O., Odell M. (2001) *The Forensic Pharmacology of Drugs of Abuse*, 1.izd., CLC Press. str. 235–250.
- Duclos M. (2010) Glucocorticoids: A Doping Agent? *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **39**: 107–126.
- Duclos M., Gouarne C., Martin C., Rocher C., Mormède P., Letellier T. (2004) Effects of corticosterone on muscle mitochondria identifying different sensitivity to glucocorticoids in Lewis and Fischer rats. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* **286**: 159–167.
- Duclos M., Guinot M., Le Bouc Y. (2007) Cortisol and GH: Odd and controversial ideas.

- Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* **32**: 895–903.
- Dumestre-Toulet V., Kintz P. (2000) Ephedrine abuse for doping purposes as demonstrated by hair analysis. *Journal of Analytical Toxicology* **24**: 381–382.
- Ehrnborg C., Rosén T. (2008) Physiological and pharmacological basis for the ergogenic effects of growth hormone in elite sports. *Asian Journal of Andrology* **10**: 373–383.
- Eichner E. R. (2007) Blood doping: Infusions, erythropoietin and artificial blood. *Sports & Medicine* **37**: 389–391.
- Elkin S. L., Brady S., Williams I. P. (1997) Bodybuilders find it easy to obtain insulin to help them in training. *British Medical Journal* **314**: 1280.
- Evans N. A. (2004) Current Concepts in Anabolic-Androgenic Steroids. *American Journal of Sports Medicine* **32**: 534–542.
- Fleckenstein A. E., Volz T. J., Riddle E. L., Gibb J. W., Hanson G. R. (2007) New insights into the mechanism of action of amphetamines. *Annual Review of Pharmacology & Toxicology* **47**: 681–698.
- Fredholm B. B. (1985) On the Mechanism of Action of Theophylline and Caffeine. *Acta Medica Scandinavica* **217**: 149–153.
- Friedl K. E., Yesalis C. E. (1989) Self-treatment of gynecomastia in bodybuilders who use anabolic steroids. *The Physician and Sportsmedicine* **17**: 67–79.
- Furlanello F., Serdoz L. V., Cappato R., De Ambroggi L. (2007) Illicit drugs and cardiac arrhythmias in athletes. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* **14**: 487–494.
- Galiègue S., Mary S., Marchand J., Dussossoy D., Carrière D., Carayon P., Bouaboula M., Shire D., Le Fur G., Casellas P. (1995) Expression of Central and Peripheral Cannabinoid Receptors in Human Immune Tissues and Leukocyte Subpopulations. *European Journal of Biochemistry* **232**: 54–61.
- Gaudard A., Varlet-Marie E., Bressolle F., Audran M. (2003) Drugs for increasing oxygen transport and their potential use in doping a review. *Sports and Medicine* **33**: 187–212.
- Geiser M., Stoeger T., Casaulta M., Chen S., Semmler-Behnke M., Bolle I., Takenaka S., Kreyling W. G., Schulz H. (2014) Biokinetics of nanoparticles and susceptibility to particulate exposure in a murine model of cystic fibrosis. *Particulate and Fibre Toxicology*

**11:** 1–15.

Geyer H., Schänzer W., Thevis M. (2014) Anabolic agents: Recent strategies for their detection and protection from inadvertent doping. *British Journal of Sports Medicine* **48**: 820–826.

Giorgi A., Weatherby R. P., Murphy P. W. (1999) Muscular strength, body composition and health responses to the use of testosterone enanthate: A double blind study. *Journal of Science and Medicine in Sports* **2**: 341–355.

Goodman I. S., Gilman A. (1966) The Pharmacological Basis of Therapeutics. *Journal of Medicinal Chemistry* **49**: 1222

Goubault C., Perault M. C., Leleu E., Bouquet S., Legros P., Vandell B., Denjean A. (2001) Effects of inhaled salbutamol in exercising non-asthmatic athletes. *Thorax* **56**: 675–679.

Grotenhermen F. (2003) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*: 42(4): 327–360

Gurley B. J., Gardner S. F., Hubbard M. A. (2000) Content versus label claims in ephedra containing dietary supplements. *American Journal of Health-System Pharmacy* **57**: 963–969.

Halpern A., Mancini M. C. (2003) Treatment of obesity: An update on anti-obesity medications. *Obesity Reviews* **4**: 25–42.

Halson S. L. (2008) Nutrition, sleep and recovery. *European Journal of Sport Science* **8**: 119–126.

Handwerker S., Freemark M. (2000) The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism* **13**: 343–356.

Haupt H. A., Rovere G. D. (1984) Anabolic steroids: A review of the literature. *The American Journal of Sports Medicine* **12**: 469–484.

Heinemann L., Muchmore D. B. (2012) Ultrafast-Acting Insulins: State of the Art. *Journal of Diabetes Science and Technology* **6**: 728–742.

Herring A. C., Koh W. S., Kaminski N. E. (1998) Inhibition of the cyclic AMP signaling cascade and nuclear factor binding to CRE and  $\kappa$ B elements by cannabimol, a minimally CNS-active cannabinoid. *Biochemical Pharmacology* **55**: 1013–1023.

- Hilderbrand R. L. (2011) High-performance sport, marijuana, and cannabimimetics. *Journal of Analytical Toxicology* **35**: 624–637.
- Hoffman B., Lefkowitz R. (1996) Catecholamines, sympathetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman J., Limbird L., editors. *The pharmacological basis of therapeutics*, McGraw-Hill., str. 199–248.
- Holt R. G. (2013) Detecting growth hormone misuse in athletes. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism* **17**: 18–22.
- Howlett A. C., Barth F., Bonner T. I., Cabral G., Casellas P., Devane W., Felder C. C., Herkenham M., Mackie K., Martin B. R., Mechoulam R., Pertwee R. G. (2002) Classification of cannabinoid receptors. *Pharmacological Reviews* **54**: 161–202.
- Hrvatski olimpijski odbor (2020), <https://www.hoo.hr/hr/centar-za-prava-u-sportu/antidopinske-aktivnosti> - pristupljeno 5.11.2020
- Huestis M. A., Mazzoni I., Rabin O. (2011) Cannabis in sport Anti-doping perspective. *Sports & Medicine* **41**: 949–966.
- Huestis M. A., Mitchell J. M., Cone E. J. (1996) Urinary excretion profiles of 11-nor-9-carboxy- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in humans after single smoked doses of marijuana. *Journal of Analytical Toxicology* **20**: 441–452.
- Huestis M. A., Smith M. L. (2007) *Marijuana and the Cannabinoids*, 1.izd., Humana Press. str. 205–235.
- Jacobs I., Pasternak H., Bell D. G. (2003) Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **35**: 987–994.
- Karpovich P. V. (1959) Effect of amphetamine sulfate on athletic performance. *Journal of the American Medical Association* **170**: 558–561.
- Kicman A. T., Gower D. B. (2003) Anabolic steroids in sport: Biochemical, clinical and analytical perspectives. *Annals of Clinical Biochemistry* **40**: 321–356.
- Kimball S. R., Vary T. C., Jefferson L. S. (1994) Regulation of protein synthesis by insulin. *Annual Review of Physiology* **56**: 321–348.
- Kindermann W. (2007) Do inhaled  $\beta_2$ -agonists have an ergogenic potential in non-asthmatic competitive athletes? *Sports & Medicine* **37**: 95–102.

- Kochakian C. D. (1976) *Anabolic-Androgenic Steroids*, 1.izd., Springer. str. 45–72.
- Koury M. J., Haase V. H. (2015) Anaemia in kidney disease: Harnessing hypoxia responses for therapy. *Nature Reviews Nephrology* **11**: 394–410.
- Krüskenper H.L. (1968) *Anabolic Steroids*, 1.izd., Elsevier Inc. str. 167–183.
- Kuhn C. M. (2002) Anabolic steroids. *Recent Progress in Hormone Research* **57**: 411–434.
- Landolt H. P., Dijk D. J., Gaus S. E., Borbély A. A. (1995) Caffeine reduces low-frequency delta activity in the human sleep EEG. *Neuropsychopharmacology* **12**: 229–238.
- Landolt H. P., Rétey J. V., Tönz K., Gottselig J. H., Khatami R., Buckelmüller I., Achermann P. (2004) Caffeine attenuates waking and sleep electroencephalographic markers of sleep homeostasis in humans. *Neuropsychopharmacology* **29**: 1933–1939.
- Larance B., Degenhardt L., Copeland J., Dillon P. (2008) Injecting risk behaviour and related harm among men who use performance- and image-enhancing drugs. *Drug and Alcohol Review* **27**: 679–686.
- Lasne F., De Ceaurriz J. (2000) Recombinant erythropoietin in urine. *Nature* **405**: 635.
- Liddle D. G., Connor D. J. (2013) Nutritional supplements and ergogenic aids. *Journal of Primary Care & Community Health* **40**: 487–505.
- Liguori A., Hughes J. R., Grass J. A. (1997) Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* **58**: 721–726.
- Lim V. S., Yarasheski K. E., Crowley J. R., Fangman J., Flanigan M. (2003) Insulin is protein-anabolic in chronic renal failure patients. *Journals of the American Society of Nephrology* **14**: 2297–2304.
- Lupien S. J., McEwen B. S., Gunnar M. R., Heim C. (2009) Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature Reviews Neuroscience* **10**: 434–445.
- Mahajan T., Crown A., Checkley S., Farmer A., Lightman S. (2004) Atypical depression in growth hormone deficient adults, and the beneficial effects of growth hormone treatment on depression and quality of life. *European Journal of Endocrinology* **151**: 325–332.
- Manninen A. H. (2006) Hyperinsulinaemia, hyperaminoacidaemia and post-exercise muscle anabolism: The search for the optimal recovery drink. *British Journal of Sports Medicine*

**40:** 900–905.

- McKenna M. J., Bangsbo J., Renaud J. M. (2008) Muscle K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, and Cl<sup>-</sup> disturbances and Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> pump inactivation: Implications for fatigue. *Journal of Applied Physiology* **104**: 288–295.
- McLellan T. M., Caldwell J. A., Lieberman H. R. (2016) A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **71**: 294–312.
- McLellan T. M., Kamimori G. H., Bell D. G., Smith I. F., Johnson D., Belenky G. (2005) Caffeine maintains vigilance and marksmanship in simulated urban operations with sleep deprivation. *Aviation, Space and Environmental Medicine* **76**: 39–45.
- McMurray R. G., Hackney A. C. (2005) Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports & Medicine* **35**: 393–412.
- Meinhardt U., Nelson A. E., Hansen J. L., Birzniece V., Clifford D., Leung K. C., Graham K., Ho K. K. (2010) The effects of growth hormone on body composition and physical performance in recreational athletes a randomized trial. *Annals of Internal Medicine* **152**: 568–577.
- Moreira F. A., Lutz B. (2008) The endocannabinoid system: Emotion, learning and addiction. *Addiction Biology* **13**: 196–212.
- Mumford G. K., Benowitz N. L., Evans S. M., Kaminski B. J., Preston K. L., Sannerud C. A., Silverman K., Griffiths R. R. (1996) Absorption rate of methylxanthines following capsules, cola and chocolate. *European Journal of Clinical Pharmacology* **51**: 319–325.
- Nass R., Huber R. M., Klaus V., Müller O. A., Schopohl J., Strasburger C. J. (1995) Effect of growth hormone (hGH) replacement therapy on physical work capacity and cardiac and pulmonary function in patients with hGH deficiency acquired in adulthood. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **80**: 552–557.
- Navodaya V. B. J., Distt Sonapat, Haryana (2013) Beta 2 agonist : therapeutic use exemption, misuse in sports and its adverse effect on health. *International Journal of Science and Research* **2**: 220–223.
- Neuberger E. W. I., Jurkiewicz M., Moser D. A., Simon P. (2012) Detection of EPO gene doping in blood. *Drug Testing and Analysis* **4**: 859–869.
- Niall H. D. (1971) Revised primary structure for human growth hormone. *Nature: New*



*Biology* **230**: 90–91.

Nyberg F., Hallberg M. (2013) Growth hormone and cognitive function. *Nature Reviews Endocrinology* **9**: 357–365.

Olarescu N. C., Gunawardane K., Krarup Hansen T., Sandahl Christiansen J., Lunde Jorgensen J. O. (2019) Normal Physiology of Growth Hormone in Adults. U: *Endotext, Feingold K. R. et al., ur. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.*

Pagotto U., Marsicano G., Cota D., Lutz B., Pasquali R. (2006) The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews* **27**: 73–100.

Paluska S. A. (2003) Caffeine and Exercise. *Current Sports Medicine Reports* **2**: 213–219.

Le Panse B. , Collomp K., Portier H., Lecoq A. M., Jaffre C., Beaupied H., Richard O., Benhamou L., De Ceaurriz J., Courteix D. (2005) Effects of short-term salbutamol ingestion during a Wingate test. *International Journal of Sports Medicine* **26**: 518–523.

Pertwee R. G. (1997) Pharmacology of cannabinoid CB1 and CB2 receptors. *Pharmacology & Therapeutics* **74**: 129–180.

Pertwee R. G. (2006) The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: An overview. *International Journal of Obesity* **1**: 13–18.

Pertwee R. G. (2008) The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin. *British Journal of Pharmacology* **153**: 199–215.

Pertwee R. G., Ross R. A. (2002) Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids* **66**: 101–121.

Pope H. G., Katz D. L. (1990) Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *The Journal of Clinical Psychiatry* **51**: 28–31.

Porter A. C., Felder C. C. (2001) The endocannabinoid nervous system: Unique opportunities for therapeutic intervention. *Pharmacology & Therapeutics* **90**: 45–60.

Pradhan G., Samson S. L., Sun Y. (2013) Ghrelin: Much more than a hunger hormone. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* **16**: 619–624.

Price A. H., Clissold S. P. (1989) Salbutamol in the 1980s: A Reappraisal of its Clinical Efficacy. *Drugs* **38**: 77–122.

- Proskocil B. J., Fryer A. D. (2005)  $\beta$ 2-agonist and anticholinergic drugs in the treatment of lung disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* **2**: 305–310.
- Reinhardt V. E. D., Midio A. F. (1993) Características botánicas, químicas e produtos obtidos da Cannabis. *Revista de Farmacia e bioquímica da Universidade de São Paulo* **29**: 55–61
- Révai T., Sápi Z., Benedek S., Kovács A., Kaszás I., Virányi M., Winkler G. (2003) Severe nephrotic syndrome in a young man taking anabolic steroid and creatine long term. *Orvosi Hetilap* **144**: 2425–2427.
- Rezkalla S. H., Mesa J., Sharma P., Kloner R. A. (2002) Myocardial infarction temporally related to ephedra - A possible role for the coronary microcirculation. *Wisconsin Medical Journal* **101**: 64–66.
- Rhen T., Cidlowski J. A. (2005) Antiinflammatory Action of Glucocorticoids - New Mechanisms for Old Drugs. *The New England Journal of Medicine* **353**: 1711–1723.
- Rivier L. (2000) Is there a place for hair analysis in doping controls? *Forensic Science International* **107**: 309–323.
- Samenuk D., Link M. S., Homoud M. K., Contreras R., Theohardes T. C., Wang P. J., Estes N. A. M. (2002) Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clinic Proceedings* **77**: 12–16.
- Samuels C. (2008) Sleep, Recovery, and Performance: The New Frontier in High-Performance Athletics. *Neurologic Clinics* **26**: 169–180.
- Sandsund M., Sue-Chu M., Helgerud J., Reinertsen R. E., Bjermer L. (1998) Effect of cold exposure (-15°C) and Salbutamol treatment on physical performance in elite nonasthmatic cross-country skiers. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* **77**: 294–304.
- Sapolsky R. M., Romero L. M., Munck A. U. (2000) How Do Glucocorticoids Influence Stress Responses? *Endocrine Reviews* **21**: 55–89.
- Saugy M., Robinson N., Saudan C., Baume N., Avois L., Mangin P. (2006) Human growth hormone doping in sport. *British Journal of Sports Medicine* **40**: 35–39.
- Schifano F., Rudge W. (2004) The Abuse of Stimulants in Sport. *Bollettino per le farmacodipendenze e l'alcoolismo* **4**: 65–69.

- Scott J., Phillips G. C. (2005) Erythropoietin in sports: A new look at an old problem. *Current Sports Medicine Reports* **4**: 224–226.
- Seiden L. S., Sabol K. E., Ricaurte G. A. (1993): Amphetamine: Effects on catecholamine systems and behavior. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **33**: 639–677.
- Senthilkumaran S., Menezes R. G., Jena N. N., Thirumalaikolundusubramanian P. (2013) Clinical, laboratory, and educational challenges of diuretic doping. *The American Journal of Emergency Medicine* **31**: 420–421.
- Smith D. A., Perry P. J. (1992) The efficacy of ergogenic agents in athletic competition: Part II: Other performance-enhancing agents. *The Annals of Pharmacotherapy* **26**: 653–659.
- Smith G. M., Beecher H. K. (1959) Amphetamine sulfate and athletic performance: I. Objective effects. *Journal of the American Medical Association* **170**: 542–557.
- Smith R. G., Jiang H., Sun Y. (2005) Developments in ghrelin biology and potential clinical relevance. *Trends in Endocrinology and Metabolism* **16**: 436–442.
- Snochowski M., Lundström K., Dahlberg E., Petersson H., Edqvist L. E. (1981) Androgen and glucocorticoid receptors in porcine skeletal muscle. *Journal of Animal Science* **53**: 80–90.
- Soetens E., Hueting J. E., De Meirleir K. (1995) No influence of ACTH on maximal performance. *Psychopharmacology* **118**: 260–266.
- Sökmen B., Armstrong L. E., Kraemer W. J., Casa D. J., Dias J. C., Judelson D. A., Maresh C. M. (2008) Caffeine use in sports: Considerations for the athlete. *Journal of Strength and Conditioning Research* **22**: 978–986.
- Sonksen P. H. (2001) Insulin, growth hormone and sport. *The Journal of Endocrinology* **170**: 13–25.
- Spiering B. A., Kraemer W. J., Anderson J. M., Armstrong L. E., Nindl B. C., Volek J. S., Maresh C. M. (2008) Resistance exercise biology: Manipulation of resistance exercise programme variables determines the responses of cellular and molecular signalling pathways. *Sports Medicine* **38**: 527–540.
- Sporer B. C., Sheel A. W., McKenzie D. C. (2008) Dose response of inhaled salbutamol on exercise performance and urine concentrations. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **40**: 149–157.

- Spyridaki M. H. E., Tsitsimpikou C. J., Siskos P. A., Georgakopoulos C. G. (2001) Determination of ephedrine in urine by gas chromatography-mass spectrometry. *J. Chromatogr. Journal of Chromatography: Biomedical Sciences and Applications* **758**: 311–314.
- Stahl S. (2017). Stahl's essential psychopharmacology: prescriber's guide, 6. izd., Cambridge. str. 39–45
- Stenman U. H., Hotakainen K., Alfthan H. (2008) Gonadotropins in doping: Pharmacological basis and detection of illicit use. *British Journal of Pharmacology* **154**: 569–583.
- Sugiura T., Kondo S., Sukagawa A., Nakane S., Shinoda A., Itoh K., Yamashita A., Waku K. (1995) 2-arachidonoylglycerol: A possible endogenous cannabinoid receptor ligand in brain. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **215**: 89–97.
- Tamaki T., Uchiyama S., Uchiyama Y., Akatsuka A., Roy R. R., Edgerton V. R. (2001) Anabolic steroids increase exercise tolerance. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* **280**: 973–981.
- Teichman S. L., Neale A., Lawrence B., Gagnon C., Castaigne J. P., Frohman L. A. (2006) Prolonged stimulation of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I secretion by CJC-1295, a long-acting analog of GH-releasing hormone, in healthy adults. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **91**: 799–805.
- Thevis M., Schänzer W. (2005) Examples of doping control analysis by liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Ephedrine,  $\beta$ -receptor blocking agents, diuretics, sympathomimetics, and cross-linked hemoglobins. *Journal of Chromatographic Science* **43**: 22–31.
- Thieme D., Grosse J., Lang R., Mueller R. K., Wahl A. (2001) Screening, confirmation and quantitation of diuretics in urine for doping control analysis by high-performance liquid chromatography-atmospheric pressure ionisation tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography: Biomedical Sciences and Applications* **757**: 49–57.
- Thomas G., Klöner R. A., Rezkalla S. (2014) Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: What cardiologists need to know. *The American Journal of Cardiology* **113**: 187–190.
- Tjørhom A., Riiser A., Carlsen K. H. (2007) Effects of formoterol on endurance performance in athletes at an ambient temperature of -20°C. *Scandinavian Journal of Medicine and*

*Science in Sports* **17(6)**: 628–635.

Tortora G.J., Derrickson B.H. (2016) Principles of Anatomy and Physiology, 15.izd., Wiley. str. 953–993.

Van Baak M. A. , Mayer L. H. J., Kempinski R. E., Hartgens F. (2000) Effect of salbutamol on muscle strength and endurance performance in nonasthmatic men. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **32**: 1300–1306.

Van Cauter E., Copinschi G. (2000) Interrelationships between growth hormone and sleep. *Official Journal of the Growth Hormone Research Society* **10**: 57–62.

Vilar L., Vilar C. F., Lyra R., Lyra R., Naves L. A. (2017) Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary* **20**: 22–32.

Viru A., Viru M. (2004) Cortisol - Essential adaptation hormone in exercise. *International Journal of Sports Medicine* **25**: 461–464.

Widdowson W. M., Gibney J. (2008) The effect of growth hormone replacement on exercise capacity in patients with GH deficiency: A metaanalysis. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **93**: 4413–4417.

Wilber R. L. (2002) Detection of DNA-recombinant human epoetin-alfa as a pharmacological ergogenic aid. *Sports Medicine* **32**: 125–142.

Wolkowitz O. M., Rubinow D., Doran A. R., Breier A., Berrettini W. H., Kling M. A., Pickar D. (1990) Prednisone Effects on Neurochemistry and Behavior: Preliminary Findings. *Archives of General Psychiatry* **47**: 963–968.

World Anti-Doping Agency (2004) The World Anti-Doping Code, [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2004\\_EN.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2004_EN.pdf) - pristupljeno 10.11.2020.

World Anti-Doping Agency (2009) The 2009 Prohibited List International Standard, [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2009\\_EN.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2009_EN.pdf) - pristupljeno 5.11.2020.

World Anti-Doping Agency (2010) The 2010 Prohibited List International Standard, [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA\\_Prohibited\\_List\\_2010\\_EN.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/WADA_Prohibited_List_2010_EN.pdf) - pristupljeno 5.11.2020.

- World Anti-Doping Agency (2018) Prohibited list, [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited\\_list\\_2018\\_en.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/prohibited_list_2018_en.pdf) - pristupljeno 25.11.2020.
- World Anti-Doping Agency (2020) Summary of Major Modifications and Explanatory Notes, [https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada\\_2020\\_english\\_summary\\_of\\_modifications\\_.pdf](https://www.wada-ama.org/sites/default/files/wada_2020_english_summary_of_modifications_.pdf) - pristupljeno 25.11.2020.
- Yarasheski K. E., Zachwieja J. J., Angelopoulos T. J., Bier D. M. (1993) Short-term growth hormone treatment does not increase muscle protein synthesis in experienced weight lifters. *Journal of Applied Physiology* **74**: 3073–3076.
- Zhang X., Sui Z. (2013): Deciphering the selective androgen receptor modulators paradigm. *Expert Opinion on Drug Discovery* **8**: 191–218.
- Zorc B., Knežević N. (2001) Simpatomimetici. *Farmaceutski glasnik* **57**: 1–10.

## **IZJAVA O IZVORNOSTI**

Izjavljujem pod moralnom, materijalnom i kaznenom odgovornošću da su svi moji radovi na koje se pozivam u postupku izbora/reizbora u znanstveno znanje, umjetničko-nastavno i znanstveno-nastavno zvanje izvorni rezultat vlastitog rada te da se u izradi istih radova nisam koristila drugim izvorima osim onih koji su u njima navedeni.

Tena Japundža



Scanned by TapScanner