

ХОРМОН РАСТА: ОД ТЕРАПИЈЕ ДО ДОПИНГА

Витошевић Б.¹, Јовановић А.²

¹Катедра за медицинске предмете, Факултет за спорт и физичко васпитање, Универзитет у Приштини

²Интерна Клиника, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

GROWTH HORMONE: OF THERAPY TO DOPING

Витошевић Б.¹, Јовановић А.²

¹Department of medical subjects, Faculty for sport and physical education, University in Priština

²Internal Clinic, Medical faculty Priština, Kosovska Mitrovica

SUMMARY

Because of its anabolic and lipolytic effects and with the beginnings of the production of recombinant growth hormone for the treatment of many congenital diseases began and growth hormone abuse in sport. His contributions to enhancing the physical performances of athletes are debatable, and there are many side effects. Detection of growth hormone use as doping agents is impossible by standard means of doping because of the identity of its recombinant and natural forms. There are various tests measuring its isoforms and collagen peptide, while the use of carbon isotope is still under investigation. Efficient detection tests, the use of "athlete passport" and education of athletes, are good way to prevent misuse of growth hormone.

Key words: growth hormone; exercise; doping

САЖЕТАК

Због својих анаболичких и липолитичких ефеката, а са почецима производње рекомбинантног хормона раста за лечење многих урођених болести, почела је и злоупотреба хормона раста у спорту. Његов допринос повећању физичке способности спортиста је дискутабилан, а нежељени ефекти бројни. Детекција употребе хормона раста као допинг средства је немогућа стандардним допинг средствима услед идентичности његовог рекомбинантног и природног облика. У примени су тестови мерења његових изоформи и пептидних колагена, док је употреба изотопа угљеника још у фази истраживања. Ефикасни тестови детекције, употреба "спортског пасоша" и едукација спортиста, представљају добар начин да се спречи злоупотреба хормона раста.

Кључне речи: хормон раста; вежбање; допинг

УВОД

Хормон раста се, као снажно анаболичко средство за повећање физичке способности, помиње раних 80-их година. Тада је откривено неколико случајева комбинавања хормона раста и анаболичких стероида код спортиста. До тада се углавном користио у терапији поремећаја раста код деце и у третирању неких наследних обољења. Технологија рекомбиноване ДНК омогућила је брзи напредак у стварању биосинтетских генских продуката за лечење неких урођених болести. Ген хуманог хормона раста се заједно са одговарајућим сегментима који ће омогућити транскрипцију и транслацију уноси у плазмид и клонира у микроорганизму као што је *Escherichia coli*. Тако се може произвести велика количина хормона, али је потребно конструисати вештачки ген који није идентичан природном. Наиме, синтетички произведен ген за ту сврху не сме да садржи уметнуте некодирајуће регионе или интроне, који се налазе у већини структуралних гена еукариотских организама, пошто микроорганизми као што је *E. coli* немају начина да изврше обраду пре-*i*RNK после транскрипције. Предност овако добијених биосинтетичких производа је крајње чист производ који неће изазвати реакцију преосетљиво-

сти и не постоји ризик од хемијске и биолошке контаминације. Пре производње рекомбинованог хормона раста, само су мале количине хормона раста, изолованог из ткива хипофизе кадавера биле доступне пацијентима, али је био присутан ризик преношења Jacob-Creutzfeldt-ове болести (1). Примена хормона раста од стране спортиста почела је због његових анаболичких карактеристика. Интернационална федерација и Интернационални Олимпијски комитет га 1989 године ставља на листу забрањених супстанци, јер је постало јасно да развој биосинтетичких производа чини овај хормон доступним за употребу(2).

Физиолошка улога хормона раста

Хормон раста или соматотропин је пептидни хормон кога лучи предњи режањ хипофизе (аденохипофиза) и изграђен је од 191 аминокиселине. У структури поседује две интрамолекуларне дисулфидне везе, пре-доминантна форма има молекулску масу од 22 kDa, а полу-живот у плазми износи 15-20 минута после секреције или интравенске администрације. Након субкутаног или интрамускуларног уношења, концентрација

хормона раста у крви достиже врх 1-3 сата после уношења, а пада после 24 сата. Отпуштање хормона раста контролише соматотропин ослобађајући хормон (енгл. GH RH) и соматостатин, који га инхибише.

Рецептори хормона раста се налазе на свим ћелијама у телу. Један молекул овог хормона везује два рецептора и доводи до димеризације рецептора. Процес димеризације је битан за иницијацију интрацелуларне сигнализације. Хипофиза отпушта хормон раста пулсативно, а главни стимулус за секрецију код човека су сан, вежбање и стрес. Најинтензивније се лучи у првим сатима сна, а стања која су праћена поремећајем сна доводе и до нарушавања секреције овог хормона. Увођење ефективних терапија за лечење поремећаја сна враћају секрецију хормона раста на нормалу (3).

Секреција хормона раста достиже свој максимум пред крај пубертета и прогресивно пада након тога. После 40-е године живота, смањује се приближно 14% по деценији. После 60-е године наступа тзв. "соматопауза", која се карактерише недостатком овог хормона. Значајно је смањен код гојазних особа, чак и код млађих (4).

Метаболички процеси које стимулише хормон раста су многобројни. Пре свега утиче на експресију IGF-1 (инсулину-сличан фактор раста 1) гена у свим ткивима. Овај хормон има локално "аутокринно" и "паракринно" дејство а јетра га активно отпушта у циркулацију. До скоро је владало мишљење да је овај ниво IGF-1 хормона у циркулацији одговоран за многа дејства хормона раста, али нови подаци из литературе циркулаторни IGF-1 више означавају као маркер дејства хормона раста на јетру него као механизам помоћу кога хормон раста испољава своје дејство (5).

Најважније метаболичко дејство хормона раста је стимулација синтезе протеина. Овако снажно дејство се упоређује са ефектом тестостерона, јер иако делују на различите начине, њихови индивидуални ефекти су адитивни или чак синергистички. Осим тога, хормон раста симултано врши мобилизацију масних киселина директним липолитичким дејством. Сматра се да су ова два ефекта повезана, односно да хормон раста користи енергију добијену липолитичким дејством, за синтезу протеина. Стимулација синтезе протеина вероватно се врши кроз мобилизацију транспортера аминокиселина на аналоган начин као инсулин и транспортери глукозе. Осим тога хормон раста стимулише транслацију tRNK и транскрипцију iRNK, што доводи до повећања синтезе протеина.

Најочигледнији ефекат овог хормона је утицај на раст скелета, преко повећања синтезе протеина у коштаном ткиву и ћелијама хрскавице (хондроцити), повећаном деобом ових ћелија и трансформацијом хондроцита у остеогене ћелије, које онда стварају ново коштаном ткиво.

Терапија хормоном раста

Циљ терапије хормоном раста се разликује код деце и одраслих. Код одраслих је циљ поправљање нормалне композиције тела, мишићне и кардиоваскуларне функције, нормализовање концентрације липида у серуму и поправљање квалитета живота уопште. Код деце

ова терапија има за циљ унапређење линеарног раста, нормалне коштане масе и телесног састава.

Код одраслих је примена терапије хормоном раста индикована код недостатка хормона који су најчешће резултат болести хипофизе, код кахексије код пацијента са стеченим губитком имунитета (АИДС), код респираторних поремећаја, конгестивних кардиомиопатија, трансплантације јетре и бубрежних болести.

Обим недостатка хормона раста код деце креће се од комплетног одсуства хормона до парцијалног недостатка. Урођени недостатак хормона раста је обично резултат анатомских малформација мозга или генетичких дефеката. Гарнеров синдром настаје као последица нумеричке аберације хромозома, карактерише се заостајањем у расту и представља индикацију за терапију хормоном раста. Остали поремећаји који могу да се третирају овим хормоном су: Даунов синдром, Нунанов синдром, дефекти кичмене мождине, дистичне фиброзе итд.(1).

Хормон раста и вежбање

Концентрација хормона раста у крви се повећава у зависности од интензитета вежбања и може да се повећа и до десет пута при продуженом умереном вежбању. За време интензивнијег вежбања (са акумулацијом лактата на 70%VO₂мах у кратком периоду од 10-20 минута) хормон раста ће се повећати 5-10 пута (6). Ниво хормона почиње да се повећава већ после 15-30 минута вежбања. Међутим, сматра се да је интензитет вежбања ипак одговоран за одговор хормона раста, а не укупан рад (7). И краткотрајно интензивно вежбање и напорно испрљујуће вежбање повећава пулзативан одговор хормона раста и његову амплитуду (8,9). Повећани ниво хормона раста има користан ефекат на раст и ремоделовање мишића, кости и везивна ткива. Такође утиче на врсту горива потребног за време вежбања, смањујући преузимање глукозе од стране ткива, повећавајући мобилизацију слободних масних киселина и повећавајући глуконеогенезу у јетри (10, 11). Многи од ових ефеката су резултат дејства интермедијарних хемијских месинџера на различита циљна ткива, а не само самог хормона раста. Ти пептидни месинџери су у ствари соматомедини IGF-1 и IGF-2. Они су одговорни за периферне ефекте на моторне јединице и друга ткива.

Како вежбање стимулише хормон раста да повећа синтезу протеина (и последично мишићну хипертрофију), формирање хрскавице, скелетни раст и пролиферацију ћелија, није потпуно јасно. Мерења лактата, аланина и пирувата, глукозе у крви и температуре тела нису показала утицај на секрецију хормона раста за време вежбања. По једној хипотези, вежбање директно стимулише отпуштање хормона раста (или отпуштање соматомедина из јетре или бубрега), који затим стимулише анаболичке процесе (12). Вежбање може да утиче на хормон раста и индиректно стимулишући холинергички пут за изазивање његовог одговора. Наиме, вежбање стимулише продукцију ендогених опијата који убрзавају отпуштање хормона раста путем инхибиције продукције соматостатина из јетре (13).

С обзиром да хормон раста стимулише липолизу и инхибира разлагање угљених хидрата, могло би

се претпоставити да тренинг повећава секрецију хормона раста и чува резерве гликогена. Али подаци из литературе не наводе овакве податке. У поређењу са нетренираним особама, утрениране особе показују мањи раст нивоа хормона раста у крви при датом интензитету вежбања, што одговара мањем стресу који прати вежбање (14). Нетрениране особе задржавају виши ниво овог хормона и неколико часова после одмора. У односу на тренирани статус, жене обично одржавају виши ниво хормона раста у миру него мушкарци, са напоменом да ова разлика нестаје за време продуженог вежбања (15). Такође, вежбање стимулише секрецију овог хормона 5,7-7,3 пута мање код жена у постменопаузи у односу на оне које су у пре-менопаузи (16,17). Са старењем одговор хормона раста на вежбање се смањује, али утренирани старији људи достижу већи одговор на вежбање од седентарних контрола (18).

Хормон раста као допинг средство

Због својих анаболичких и липолитичких ефеката, а са почецима производње рекомбинантног хормона раста, почела је и злоупотреба хормона раста у спорту. Његова атрактивност за спортисте потиче од знања да је ефикасан при повећању мишићне масе и снаге, да га је тешко детектовати стандардним допинг тестовима и да уколико се добро дозира, нема значајнијих нежељених ефеката.

Његов допринос повећању физичких способности је још дискутабилан. Иако се у литератури наводе његови позитивни ефекти на мишићну масу, с обзиром да се често комбинује са анаболичким стероидима, није јасно да ли су постигнути резултати само његова заслуга (19). У спортовима снаге хормон раста се комбинује са методама за повећање транспортне способности кисеоника, па је његова улога и у повећању снаге нејасна. Резултати многих контролисаних студија о ефикасности хормона раста у допингу су генерално мање импресивни у односу на његову популарност. Наиме, узимање супрафизиолошких доза овог хормона утиче на смањење слободних масних киселина, али не доводи до значајног повећања мишићне масе (20). Код дизача тегова краткотрајни третман хормоном раста, није повећао синтезу протеина у односу на контролу (21), нити максималну снагу бицепса или квадрицепса (22).

У генском допингу често се користи инсулину-сличан фактор раста-1 (IGF-1), који је медијатор хормона раста, односно ген који га кодира. Познато је неколико мутација на овом гену које могу да утичу на повећање мишићне масе, а утврђена је и значајна повезаност између IGF-1 генотипа и повећања динамичке снаге (23,24). Веома је значајна и улога ИГФ-1 у општењу мишића и процесима репарације, где утиче на активацију сателитских ћелија и пролиферацију које затим спајају мишићна влакна и доводе до њихове регенерације.

У нежељене ефекте коришћења хормона раста као допинг средства, спада акромегалија, која прати претерану употребу овог хормона, уз ризик кардиомиопатије, дијабетеса, остеопорозе, поремећаја липидног профила.

С обзиром да је хормон раста пептид са кратким полу-животом и ниском концентрацијом у урину,

његова детекција је немогућа стандардним допинг средствима. Идентичност рекомбинантног и природног облика хормона раста, као и пулсативна секреција су отежавајуће околности за његову детекцију.

Директна метода детекције хормона раста заснива се на мерењу различитих изоформи хормона. После узимања хормона раста долази до промене у релативним количинама или пропорцији две изоформе у циркулацији: 20 и 22kDa. Повећање у пропорцији 22kDa:20 kDa је база за детекцију допинга (25,26). Индиректни тест се заснива на употреби биомаркера (IGF-1 и проколлаген-III-P) и коришћење селективних имуноесеја за њихову анализу (сензитивни хемилуминисцентни есеји) (27,28). Друге потенцијалне методе (други колагени пептиди, пиридиниум и деоксиридинолин, употреба изотопа угљеника) су у фази истраживања.

Употреба "спортског пасоша" који ће пратити биолошке параметре је у служби мониторинга здравља спортисте и представља помоћ у детекцији забрањених супстанци. У њему ће бити присутни подаци који ће омогућавати индивидуални референтни ниво, што ће олакшати детекцију унетих супстанци.

ЗАКЉУЧАК

Употребом рекомбинованог хормона раста за лечење многих болести, почела је његова злоупотреба од стране спортиста. Његов допринос у повећању физичких способности још није потврђен, а нежељени ефекти су бројни. Ефикасни тестови детекције, употреба "спортског пасоша" и едукација спортиста, представљају добар начин да се спречи злоупотреба хормона раста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turnpenny P and Ellard S.: Emery's elements of medical genetics. Elsevier Limited 2007; 340-342.
2. Saugy M, Robinson N, Saudan C, Baume N, Avois L, Mangin P: Human growth hormone doping in sport. Br J Sports Med 2006;40(suppl I): i35-i39.
3. Van Cauter E & Copinschy G: Interrelationships between growth hormone and sleep. Growth Horm IGF Res 2000; 10 B: 57-62.
4. Toogood AA, O'Neill PA & Shalet SM: Beyond the somatopause, growth hormone deficiency in adults over the age of 60 years. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1996; 81: 460-465.
5. Sonksen PH: Insulin, growth hormone and sport. Journal of Endocrinology 2001; 170: 13-25.
6. Felsing NE, Brasel JA, Cooper DM: Effect of low and high intensity on circulating growth hormone in men. J Clin Endocrinol Metabol 1992; 75:157-62.
7. Vanhelder WP, Goode RC, Radomski MW: Effect of anaerobic and aerobic exercise on circulating growth hormone in men. Eur J Appl Phys 1984; 52: 257-7.
8. Weltman A, Weltman JY, Schurer R et al.: Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effect of training intensity. J Appl Phys 1992; 72: 2188-96.
9. McArdle WD, Katch FI, Katch VL: Exercise Physiology, Energy, Nutrition & Human Performance. Lippincott Williams & Wilkins 2007; 6-ed: 425-447.
10. Greenwood FC and Landon J: Growth hormone secretion in response to stress in man. Nature 1976;210: 540-41.

11. Sutton, J and Lazarus L: Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli. *Journal of Applied Physiology* 1976; 41: 523-27.
12. Roemmich JN, Rogol AD: Exercise and growth hormone: does one affect the other? *J Pediatr* 1997; 131(1pt2): S75-S80.
13. Urhausen A, Gabriel H, Kindermann W: Blood hormones as markers of training stress and overtraining. *Sports Med* 1995; 20(4): 251-276.
14. Godfrey RJ, Madgwick Z, Whyte GP: The exercise-induced growth hormone response in athletes. *Sports Med* 2003; 33: 599-613.
15. Bunt JC et al.: Sex and training differences in human growth hormone levels during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology* 1986; 61: 1796-1801.
16. Marcell TJ, Wiswell RA, Hawkins SA and Tarpenning KM: Age related blunting of growth hormone secretion during exercise may not be solely due to increased somatostatin tone. *Metabolism* 1999; 48: 665-670.
17. Weltman A, Weltman JY, Pritzlaff CR, Wideman L, Patrie J, Evans W, Veldhuis D: Growth hormone response to graded exercise intensities is attenuated and the gender difference abolished in older adults. *J Appl Physiol* 2006; 100(5): 1623-1629.
18. Hagberg JM, Seals DR, Yerg JE, Gavin J, Gingerich R, Premanchandra B and Holloszy JO: Metabolic responses to exercise in young and older athletes and sedentary men. *J Appl Physiol* 1988; 65: 900-908.
19. Collins M: Genetics and sports. *Medicine and Sport Science* 2009; vol.54:150-165.
20. Yarashesky KE, Campbell JA, Smith K, et al.: Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth in young men. *Am J Phys* 1992; 262(3): E261-7.
21. Yarasheski KE, Zachweija JJ, Angelopoulos TJ, et al.: Short-term growth hormone treatment does not increase muscle protein synthesis in experienced weight lifters. *J Appl Phys* 1993; 74: 3073-6.
22. Deyssig R, Frisch H, Blum WF, et al.: Effect of growth hormone treatment on hormonal parameters, body composition and strength in athletes. *Acta Endocrinol* 1993; 128: 313-18.
23. Musaro, A, McCullagh, K, Paul, A, Houghton, L, Dobrowolny, G, Molinaro, M et al.: Localised IGF-1 transgene expression sustains hypertrophy and regeneration in senescent skeletal muscle. *Nat Genet* 2001; 27: 195-200.
24. Sweeney, HL.: Gene Doping. *Sci Am* 2004; 21: 63-69.
25. Wu Z, Bidlingmaier M, Dall R, et al.: Detection of doping with human growth hormone. *Lancet* 1999; 353: 895.
26. Nelson AE and Ho KK: A robust test for growth hormone doping-present status and future prospects. *Asian Journal of Andrology* 2008; 10: 416-425.
27. Bidlingmaier M, Suhr J, Ernst A, Wu Z, et al. : High-Sensitivity Chemiluminescence Immunoassays for detection of Growth Hormone Doping in Sports. *Clinical Chemistry* 2009; 55: 445-453.
28. Powrie JK, Basset EE, Rosen T, Jorgensen JO, et al.: Detection of growth hormone abuse in sport. *Growth Hormone&IGF Research* 2007; 17: 220-226.