

Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

- S1 Agenti anabolizzanti
 - S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio
 - S3 Beta-2 agonisti
 - S4 Agenti ad attività anti-estrogenica
 - S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti
 - S6 Stimolanti
 - S7 Narcotici
 - S8 Cannabinoidi
 - S9 Glucocorticosteroidi
-
- M1 Aumento di trasporto di ossigeno
 - M2 Manipolazioni chimiche e fisiche
 - M3 Doping genetico

Ormone della crescita (1)

L'ormone della crescita **hGH** (o **somatotropina**) viene **secreto** dalla parte anteriore dell'**ipofisi**.

- **Accrescimento** cellulare (bambini)
- **Inibisce** l'accumulo di **grassi** negli **adipociti**
- Regolazione dei **livelli** ematici di **glucosio**
- **Aumenta** la **massa muscolare**
- Stimola la **produzione** del fattore di crescita insulino-simile 1 (**IGF-1**) nel **fegato**

L'**attività fisica** a potenze aerobiche relativamente alte (**75–90% VO_{2max}**) induce la produzione di **hGH**.

Dal 1985 è possibile produrlo **sinteticamente**.
Precedentemente veniva purificato da **ipofisi** di **cadaveri** che portava allo sviluppo di **anticorpi** (inattivazione) o malattie da prioni (**mucca pazza**).

Ormone della crescita (2)

hGH produce un aumento della massa magra senza aumento della lunghezza muscolare.

Gli effetti collaterali riguardano:

- Ingrandimento degli organi interni
(cardiomegalia)
- Modificazioni biochimiche
Iperglicemia (insulino-resistente), **iperlipidemia**,
ipocolesterolemia
- Modificazioni cutanee
Ispessimento (epidermide ad elefante)
- ***Riduzione aspettativa di vita***

Fattore di crescita insulino-simile (IGF-1)

Il fattore di crescita **IGF-1** esercita la sua azione mediante il legame ad uno specifico recettore ubiquitariamente espresso.

Il legame innesca una serie di segnalazioni intracellulari

- **Attivazione** di **PIK3** (*Fosfatidilinositolo-3-kinasi*)
- **Sintesi** di **IP3** (fosfatidilinositolo-3,4,5-trifosfato)
- **Attivazione** della kinasi **Akt** mediante fosforilazione
- **Attivazione di fattori trascrizionali**
- **Aumento trascrizione, sintesi proteica e proliferazione cellulare**
- **Mobilizzazione ioni Ca^{++}** (tessuto muscolare)



Ipertrofia muscolare

“Mechano growth factor”

Il “mechano growth factor” (**MGF**) è un ormone rilasciato **localmente** nel tessuto muscolare in seguito ad un **danneggiamento** delle **fibre muscolari** dopo un **esercizio fisico intenso** (anche stiramenti).

MGF è una isoforma di “splicing alternativo” di **IGF-1** e svolge la sua azione sul differenziamento delle cellule satelliti muscolari.

In condizioni **fisiologiche** viene **rilasciato** in seguito a normali **micro-lesioni** delle **fibre muscolari** agendo quindi come agente **rigenerante**.

La sua azione “**dopante**” si esercita sulla base della sua “**velocità**” di intervento oltre che sulla sua **specificità**.

Insulina

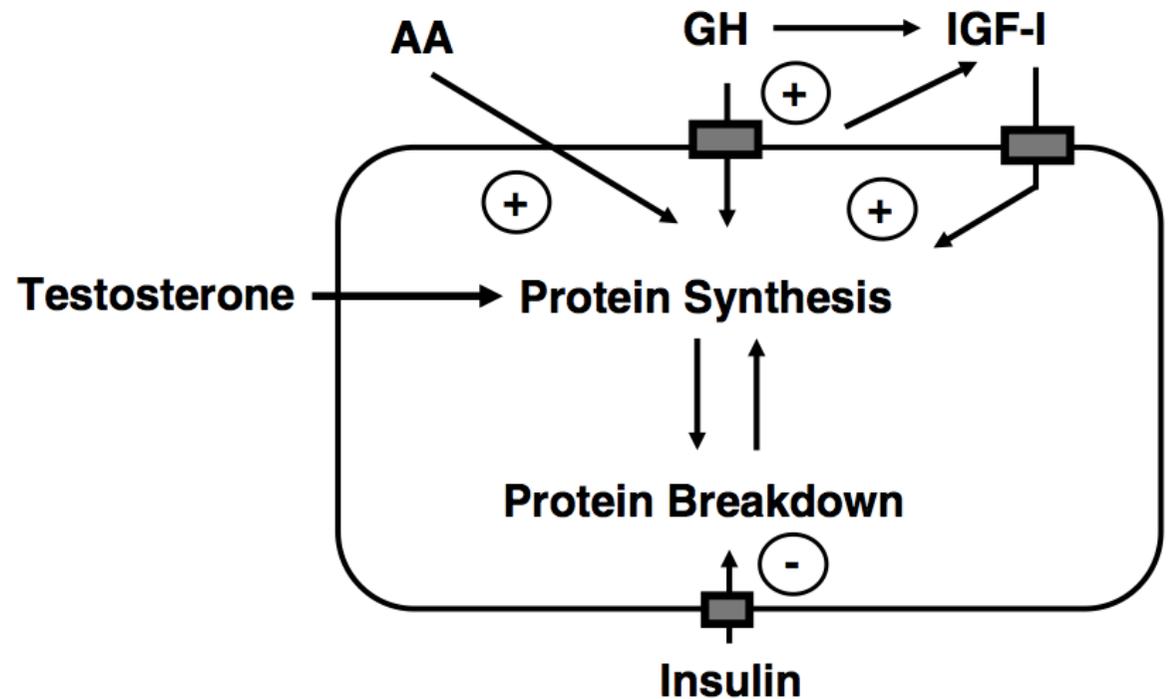
L'**insulina** ha un potente effetto sul metabolismo di **carboidrati, lipidi e proteine**.

- **Aumenta la captazione di glucosio nel muscolo**
- **Stimola la sintesi di glicogeno nel muscolo**
- **Inibisce il rilascio di glucosio dal fegato**
- **Stimola la formazione di trigliceridi negli epatociti**
- **Inibisce il catabolismo delle proteine muscolari**
- **Agisce in cooperazione con hGH e IGF-1**

Azione sinergica tra insulina, hGH e IGF-1

In **assenza** di **insulina**, l'effetto **anabolizzante** di **hGH** e **IGF-1** diventa quasi **irrilevante** in quanto la **degradazione** proteica **bilancia** la **neo-sintesi**.

In **presenza** di **insulina**, si riduce l'ossidazione dei carboidrati.



Ciò produce una **inibizione** della degradazione proteica in quanto viene a **mancare** l'apporto di **ossalacetato** richiesto per l'ossidazione dell'**acetil-CoA** di derivazione proteica.

L'effetto **anabolizzante** di **hGH** e **IGF-1** **insulino-dipendente** sembra legato al “**reclutamento**” di **trasportatori** di **amminoacidi** sulla membrana sarcoplasmatica.

Ancora non è chiaro se l'**effetto** di **IGF-1** è di tipo **autocrino** (sintetizzato localmente) o **paracrino** (sintesi epatica e trasporto ematico).

Gonadotropina corionica (1)

La **gonadotropina corionica** umana (**hCG**) viene **secreta** dalle cellule trofoblastiche della **placenta** durante la gravidanza o in alcuni tumori.

Ha i seguenti effetti:

- Stimola la **secrezione** di **progesterone** durante la gravidanza
- Nell'uomo (se iniettata) stimola la **produzione** di **testosterone** (mima l'azione dell'LH) ed **epitestosterone** con un rapporto molto simile a quello fisiologico (elusione test antidoping)

Le cellule interstiziali di **Leydig** presentano i **recettori** specifici che, in seguito al legame con **hCG** promuovono la sintesi di **testosterone**.

Ormone luteinizzante

L'**ormone luteinizzante (LH)** viene **prodotto** dall'**adenoipofisi** anteriore sia nell'uomo sia nella donna.

Nell'**uomo** stimola la produzione di spermatozoi e la **sintesi** e secrezione di **testosterone**.

Nella **donna** invece favorisce l'ovulazione e la produzione di **progesterone**.

Presenta effetti molto **simili** a quelli del **hCG**, ma presenta una **emivita** plasmatica molto più **ridotta**.

Viene utilizzato negli **uomini** dopo l'**interruzione** di un **abuso** di agenti **anabolizzanti**.

Lo "sviluppo" prevede l'uso di un altro ormone che stimola la produzione di LH (LHRH) endogeno per "**ripristinare**" i livelli di **testosterone** sia dopo **abuso** di agenti **anabolizzanti** sia per portare i suoi livelli a quelli fisiologici.

Corticotropina (ACTH)

La corticotropina (**ACTH**) viene prodotta da specifiche cellule dell'**adenoipofisi**.

E' un polipeptide di **35 aa** di cui solo i primi **24 residui N-terminale** sono necessari per la sua attività.

Stimola la **sintesi** e la **secrezione** di corticosteroidi (**cortisolo** e **corticosterone**) delle cellule della zona corticale del **surrene**.

Nell'abuso viene utilizzata una sua **forma sintetica** costituita dai 24 residui amminoacidici di cui sopra per ottenere **effetti di breve durata** che provocano un **effetto positivo** sul tono dell'**umore**.

Il suo uso **cronico** (insieme ai corticosteroidi) però provoca una **diminuzione** della **sintesi proteica** con induzione di **atrofia muscolare**.

Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

- S1 Agenti anabolizzanti
 - S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio
 - S3 Beta-2 agonisti
 - S4 Agenti ad attività anti-estrogenica
 - S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti
 - S6 Stimolanti
 - S7 Narcotici
 - S8 Cannabinoidi
 - S9 Glucocorticosteroidi
-
- M1 Aumento di trasporto di ossigeno
 - M2 Manipolazioni chimiche e fisiche
 - M3 Doping genetico

Metodi per l'aumento del trasporto di O₂

Rilevanti nell'attività sportiva di **resistenza**

In tali condizioni i principali fattori limitanti la massima potenza aerobica (**VO_{2max}**) sono la capacità di **trasporto dell'ossigeno** e la gittata cardiaca.

La capacità di trasporto dell'ossigeno viene determinata dalla **quantità totale di emoglobina** che può essere modulata tramite **allenamento in quota** o **doping**.

Le pratiche più comuni sono:

- **Stimolazione eritropoiesi**
- **Emotrasfusioni**
- **Sostituti del sangue**
- **Modificatori allosterici dell'emoglobina**
- **Espansori del plasma**
- **Actovegin**

Emotrasfusione

- **Autologa**

Autotrasfusione

- **Omologa**

Da donatore (stesso gruppo sanguigno)

- **Eterologa**

Da animali

Nell'autotrasfusione viene prelevato un campione di sangue dall'atleta dal quale vengono isolati gli eritrociti che vengono congelati.

L'atleta continua a allenarsi (anche per un mese) in maniera da riportare il valore del numero di globuli rossi a quello normale (policitemia indotta)

Vengono ri-infusi i globuli rossi conservati.

Sostituti del sangue

Sviluppati sulla base degli effetti **collaterali** delle **trasfusioni** (rischio **infezioni**).

Utilizzati in terapia per aumentare il rilascio di O_2 in pazienti con emorragie acute o per iper-ventilazioni urgenti (chirurgia cardiaca e polmonare).

- **Perfluorocarburi**
- **Derivati emoglobinici**

I perfluorocarburi (**PFC**) sono **composti** di natura **sintetica** costituiti da **idrocarburi** alifatici, ciclici, policiclici ed/o eterociclici **per-fluorurati**.

Sono **inerti** (bio-compatibilità), hanno elevata **tensione di vapore** (si eliminano per via respiratoria) ma hanno **emivita** plasmatica molto **breve**.

Mantengono **disciolto** nel plasma grandi quantità di **O_2** .

Sono **insolubili** in acqua e vengono somministrati sotto forma di **emulsioni** per via **endovenosa** (**metodo proibito**).

Derivati emoglobinici

Molecole di **emoglobina modificata** allo scopo di **aumentarne** la stabilità nel plasma e di **diminuirne** la **tossicità renale**.
L'uso di Hb non modificate infuse direttamente hanno scarso effetto in quanto molto instabili.

Hb viene **micro-incapsulata (cross-linking** tra catene) o **coniugata** a zuccheri (**raffinosio**).

Hb può essere di derivazione **animale** (cellule bovine) **umana** (globuli rossi invecchiati) o **sintetica** (ricombinante umana).

Effetti collaterali	<ul style="list-style-type: none">• Nefrotossicità (dissociazione dei tetrameri e degradazione proteolitica)• Ipertensione (l'aumento [O₂] porta ad una diminuzione di [NO])• Danneggiamento tessuti (aumento dei ROS H₂O₂ e [OONO])
---------------------	--

Effetti “indesiderati”: **vasocostrizione** (apporto ridotto di sangue ai tessuti, **controllo antidoping** (siero rossastro).

Modificatori allosterici dell'emoglobina

Molecole in grado di **ridurre l'affinità** di O_2 per **Hb**. Spostano la curva di dissociazione dell'Hb verso **pO_2 superiori**.

Si legano **allostericamente** ai tetrameri di **Hb** amplificando gli effetti di **2,3-difosfoglicerato**, ioni **H^+** , **pCO_2** e temperatura.

Nel **cane** l'*efaproxiral* (**RSR13**) provoca un **aumento** del **15%** di rilascio di O_2 con un corrispondente **aumento** della **VO_{2max}** del **25%**.

Anche se favoriscono il **rilascio** di O_2 ai tessuti, queste sostanze devono essere **somministrate** per via **endovenosa lentamente** per evitare **irritazioni** locali.

L'**emivita** di queste sostanze è **molto bassa** e richiede un **apporto** continuo di O_2 per non incorrere in **ipossia** e **scompensi cardiocircolatori**.

Espansori del plasma

Sostanze in grado di **aumentare il volume del plasma** e quindi **ridurre l'ematocrito**.

L'amido idrossietilico (**HES**) è un derivato dell'**amilopectina**, un polimero ramificato di glucosio.

L'aggiunta dei gruppi **idrossietilici** sulle posizioni **2, 3 e 6** dei **residui glicosidici** lo rendono difficilmente **idrolizzabile** dalle **amilasi** circolanti.

Le diverse **preparazioni** si **differenziano** sia per il **peso molecolare** del polimero sia per il **grado di sostituzione**.

Il loro **effetto** è **abbastanza prolungato** nel tempo (anche **24 ore**) così come la loro **presenza nel sangue** (**17-24 settimane**).

Effetti collaterali: **aumento coagulazione**.

Gli effetti sul volume plasmatico, sulla eliminazione, ma anche sulla coagulazione dipendono da:

- **Peso molecolare**
- **Grado di sostituzione**
- **Rapporto di sostituzione (C2–C6)**

Peso molecolare: varia tra **130 e 200 kDa**; influenza sia il grado di eliminazione renale sia l'effetto sulla coagulazione (più limitato per pesi molecolari più bassi).

Grado di sostituzione: si riferisce al numero di **gruppi idrossi-etilici** inseriti **per molecola** di glucosio (0,5 = 5 ogni 10 di glucosio). Più è alto maggiore sarà la **resistenza** all'**idrolisi** da parte delle amilasi.

Grado di sostituzione: rapporto **C2/C6**. Più è alto minore sarà l'effetto sulla coagulazione

Actovegin

E' un emodializzato deproteinizzato di sangue di vitello che contiene peptidi, oligosaccaridi e derivati di acidi nucleici.

Ha diversi effetti, ma i meccanismi non sono ancora noti.

- **Metabolismo energetico: azione insulino-simile (utilizzo glucosio ma anche di O₂)**
(Attiva gli enzimi della fosforilazione ossidativa e le fosfatasi)
- **Antidolorifico**
- **Riparazione tessuti danneggiati**
- **Azione immunomodulante**

Effetti collaterali: **febbre, orticaria, edema, shock anafilattico.**

Lista delle sostanze (metodi) vietate(i)

- S1 Agenti anabolizzanti
 - S2 Ormoni, sostanze correlate e relativi fattori di rilascio
 - S3 Beta-2 agonisti
 - S4 Agenti ad attività anti-estrogenica
 - S5 Diuretici ed altri agenti mascheranti
 - S6 Stimolanti
 - S7 Narcotici
 - S8 Cannabinoidi
 - S9 Glucocorticosteroidi
-
- M1 Aumento di trasporto di ossigeno
 - M2 Manipolazioni chimiche e fisiche
 - M3 Doping genetico

Manipolazione chimica e fisica

Procedure atte ad alterare i risultati dei test antidoping.

Chimica (somministrazione)	<ul style="list-style-type: none">• Probenecid: inibisce l'escrezione renale (competizione con gli urati)• Epitestoterone: influenza test antidoping
Fisica	<ul style="list-style-type: none">• Scambio campioni• Diluizione• Cateterizzazione