

Steroidi i doping

Dragčević, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:034653>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-28**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Dora Dragčević

Steroidi i doping

Diplomski rad



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za hematologiju, Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu pod vodstvom izv.prof.dr.sc. Ozrena Jakšića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Kratice:

A4	androstendion, engl. <i>androstenedione</i>	GnRH –	hormon koji oslobađa gonadotropine, engl. <i>gonadotropin-releasing hormone</i>
A5	androstendiol, engl. <i>androstenediol</i>	HRMS –	visokorezolucijska masena spektrometrija, engl. <i>high resolution mass spectrometry</i>
AAS –	androgeni anabolički steroidi, engl. <i>androgenic anabolic steroids</i>	IAAF -	Svjetska atletska federacija, engl. <i>International Association of Athletic Federations</i>
ABP –	Atletska biološka putovnica, engl. <i>Athlete's biological passport</i>	IC –	testiranje za vrijeme natjecanja, engl. <i>in competition</i>
ACTH –	adrenokortikotropni hormon, engl. <i>adrenocorticotropic hormone</i>	IOC –	Međunarodni olimpijski odbor, engl. <i>International Olympic Committee</i>
ASIIH –	anaboličkim steroidima induciran hipogonadizam, engl. <i>anabolic steroid induced hypogonadotropic hypogonadism</i>	IRMS –	masena spektrometrija omjera izotopa, engl. <i>isotope ratio mass spectrometry</i>
ATUE –	skraćeno terapijsko izuzeće, engl. <i>abeviated therapeutic use exemption</i>	kgTM –	kilogram tjelesne mase
C –	ugljik, engl. <i>carbon</i>	LC –	tekućinska kromatografija, engl. <i>liquid chromatography</i>
CAS	Sportski arbitražni sud engl. <i>Court of Arbitration for Sport</i>	LC-MS –	tekućinska kromatografija – masena spektrometrija, engl. <i>liquid chromatography – mass spectrometry</i>
CID –	engl. <i>collision – induced dissociation</i>	LH –	lutenizirajući hormon, engl. <i>lutinizing hormone</i>
CNS –	središnji živčani sustav, engl. <i>central nervous system</i>	MSD –	selektivni maseni detektor, engl. <i>mass selective detector</i>
CRH –	hormon koji oslobađa adrenokotrikotropni hormon, engl. <i>corticotropine realising hormone</i>	OOO –	testiranje izvan natjecanja, engl. <i>out of competition</i>
DBS –	suhe kapi krvi, engl. <i>dried blood spots</i>	PCOS –	sindrom policističnih jajnika, engl. <i>polycystic ovarian syndrome</i>
DHEA –	dehidroepiandrosteron, engl. <i>dehydroepiandrosterone</i>	QTOF	engl. <i>quadripole time of flight liquid chromatography – mass spectrometry</i>
DHT –	dihidrotetosteron, engl. <i>dihydrotestosterone</i>	SHBG –	globulin koji veže spolne hormone, engl. <i>sex hormone binding globuline</i>
DSD –	poremećaj seksualnog razvoja, engl. <i>disorder of sexual development</i>	T/E –	omjer testosterona i epitestosterona, engl. <i>ratio of testosterone to epitestosterone</i>
ESI –	ionizacija elektropsrejem, engl. <i>electrospray ionization</i>	TE –	testosteron entanat, engl. <i>testosterone enanthate</i>
FIFA –	Svjetska nogometna organizacija, fr. <i>Fédération Internationale de Football Association</i>	TUE –	terapijsko izuzeće, engl. <i>therapeutic use exemption</i>
FSH –	folikulostimulirajući hormon, engl. <i>follicle-stimulating hormone</i>	UCI	Međunarodni savez biciklista, fr. <i>Union Cycliste Internationale</i>
GC – MS	plinska kromatografija – masena spektrometrija, engl. <i>gas chromatography-mass spectrometry</i>	WADA –	svjetska antidopinška agencija, engl. <i>World anti-doping agency</i>

Sadržaj:

Sažetak	
Summary	
1. Uvod	1
1.1. Povijest dopinga	1
1.2. Zabranjene tvari i načini detekcije	2
1.3. Steroidni hormoni	3
2. Fiziologija testosterona i androgenih hormona nadbubrežne žlijezde	5
2.1. Fiziologija testosterona	6
2.1.1. Regulacija sinteze testosterona	8
2.1.2. Učinci testosterona na organizam	8
2.1.3. Metabolizam testosterona	9
2.2. Fiziologija androgenih hormona nadbubrežne žlijezde	9
3. Doping androgenim anaboličkim steroidima	11
3.1. Doping testosteronom i njegovi učinci	12
3.1.1. Nuspojave dopinga testosteronom	13
3.2. Doping sintetskim AAS i njegovi učinci	14
3.2.1. Nuspojave dopinga sintetskim AAS	15
3.3. Putevi primjene tvari korištenih za doping	16
3.4. Detekcija dopinga androgenim anaboličkim steroidima	17
3.4.1. Direktne metode detekcije AAS u uzorcima urina	17
3.4.2. Indirektne metode detekcije dopinga AAS – Steroidni modul <i>ABP</i> -a	19
3.4.3. Pohranjivanje uzoraka za kasniju detekciju dopinga AAS	22
4. Hiperandrogenizam kod žena i sport	23
4.1. Razlike u koncentraciji AAS među sportašicama	24
4.2. Utjecaj povećane koncentracije AAS u žena na sportsku izvedbu	25

4.3. Interseksualizam u profesionalnom ženskom sportu	26
4.4. Što je budućnost ženskog sporta?	28
5. Glukokortikoidi	30
5.1. Fiziologija glukokortikoida	30
5.2. Doping glukokortikoidima	30
5.2.1. Primjena glukokortikoida bez mogućnosti sankcija	31
5.2.2. Glukokortikoidi koji se koriste za doping i njihova detekcija	31
6. Zaključak	33
7. Zahvale	35
8. Literatura	36
9. Životopis	46

Sažetak

Sport je jedna od najpopularnijih aktivnosti, u kojoj kao i u svakom području života, vrijedi pravilo što si uspješniji to si cjenjeniji. Uz to ne treba zanemariti želju za uspjehom ugrađenu u svakog pojedinog sportaša. U nekim slučajevima ta želja prevladava kapacitete koje pojedinac može postići treningom i prilagodbom života sportu te se okreće dodatnoj pomoći u vidu dopinga. Doping je u sportu prisutan od njegovih početaka, međutim osnivanjem Svjetske antidopinške agencije (WADA, engl. „*World anti-doping agency*“) započinje era u kojoj borba protiv dopinga postaje esencijalan dio profesionalnog sporta. Doping se definira kao kršenje pravila propisanih u Svjetskom antidopinškom kodeksu izdanom od strane WADA-e. Postoje različite tvari i metode koje sportaši koriste kako bih poboljšali svoju izvedbu, a jedna od najzatupljenijih su androgeni anabolički steroidi (AAS, „*androgenic anabolic steroids*“). AAS se povezuju s povećanjem mišićne mase i snage mišića, smanjenjem mase masnoga tkiva te blagim poboljšanjem aerobnih sposobnosti. Obzirom na to da su se pokazali korisnima za poboljšanje rezultata ukoliko se koriste i izvan i za vrijeme natjecanja, to su tvari koje su stalno zabranjene (IC, engl. „*in competition*“ i OOC, engl. „*out of competition*“). Upotreba AAS izvan medicinskih indikacija je opasna za zdravlje srca i krvnih žila, reproduktivnog sustava, te izravno i posredno može štetno djelovati na brojne druge organske sustave. Kako bih se osiguralo zdravlje sportaša i pravednost sporta, WADA je razvila brojne načine za dokaz upotrebe AAS iz uzoraka urina. Direktne metode detekcije se temelje na različitim oblicima masene spektrometrije spregnute sa tekućinskom ili plinskom kromatografijom, dok se indirektna metoda temelji na kontinuiranom praćenju pojedinih androgena (uključujući i omjera testosterona i epitestosterona (T/E, engl. „*ratio of testosterone to epitestosterone*“)) u sklopu Atletske biološke putovnice (ABP, engl. „*Athlete's biological passport*“). Poznati učinci AAS na sportske rezultate su u modernom sportu potaknuli raspravu o hiperandrogenizmu sportašica i mogućnosti nastupa u ženskim kategorijama. Svjetska atletska federacija (IAAF, „*International Association of Athletic Federations*“) je donijela, a Međunarodni olimpijski odbor (IOC, „*International Olympic Committee*“) planira donijeti odluku o graničnoj vrijednosti testosterona od 5 nmol/L koju smiju imati osobe koje se natječu u ženskim kategorijama, što je dovelo u pitanje mogućnost

nastupa osoba s poremećajem seksualnog razvoja (*DSD*, engl. „*disorder of sexual development*“) i drugih skupina, te je pokrenulo rasprave o ispravnom definiranju spola.

Glukokortikoidi su druga važna skupina steroidnih hormona u doping. Oni su se pokazali korisnima samo u slučaju kratkotrajne upotrebe, pa su zabranjeni samo za vrijeme natjecanja (*IC*). Poznato je da se glukokortikoidi koriste i u terapiji medicinskih stanja te je stoga u medicinski opravdanim situacijama, moguće dobiti terapijsko izuzeće (*TUE*, engl. „*therapeutic use exemption*“) za njihovo korištenje.

Ključne riječi: androgeni anabolički steroidi (*AAS*), doping, glukokortikoidi, hiperandrogenizam

Summary

Steroids and doping

Sport is one of the most popular human activities, on which general rule: “if you are more successful you are more appreciated”, applies. In addition, the internal wish of every sportsman to succeed cannot be neglected. In some cases, desire for best result is greater than capacities one can achieve by training and strict life routine, so individuals turn towards doping. Doping is present in sport since its beginnings, but foundation of World anti-doping agency (*WADA*) has started an era where fight against doping is essential part of professional sport. Doping is defined as violation of rules defined in World anti-doping code, published by *WADA*. Various substances and methods are used for doping, with the most frequent use of androgenic anabolic steroids (*AAS*). Considered benefits from *AAS* usage are increased muscle mass, muscle strength and lean body mass and also potential increase in aerobic capacity. Since mentioned benefits are present when they are used both in and out of competition, they are always forbidden (*IC* and *OOC*). Usage of *AAS* without proper medical indication can have negative effect on cardiovascular and reproductive system and also numerous other organs and systems in the body. In order to protect the health of athletes and fair play in sport, *WADA* has developed different techniques to detect *AAS* abuse. Direct methods of detection are based on different types of mass spectrometry coupled with liquid and gas chromatography, whereas indirect method is based on continuous monitoring of several steroids (including ratio of testosterone to epitestosterone ration (*T/E*)) as part of the Athlete’s biological passport (*ABP*). Known benefits of *AAS* on sports achievements started a debate about hyperandrogenism in females and their right to compete in female categories. International Association of Athletic Federations (*IAAF*) has made a decision, whereas International Olympic Committee (*IOC*) is planning to make one, in which upper level of testosterone allowed for someone competing in female categories is 5 nmol/L which disables some individuals with disorder of sexual development (*DSD*) to compete and raises the question on the rightful definition of sex.

Glucocorticoids, are another important group of steroid hormones in the context of doping. Since they have showed beneficial effect only in short term usage, they are forbidden only in competition (*IC*). It is known that glucocorticoids are used for treatment of various medical conditions, so with adequate reason, one can be provided with *TUE*.

Key words: androgenic anabolic steroids (*AAS*), doping, glucocorticoids, hyperandrogenism

1. Uvod

Svaka ljudska djelatnost je usmjerena ka uspjehu, pa je tako ispravan smjer za svakog sportaša put prema pobjedi. U želji za ostvarenjem sportskog uspjeha, uz treninge, prehranu i podređivanje cijelog životnog rasporeda sportskim natjecanjima, često će si zbog iscrpljenosti ili neuspjeha pokušati olakšati ostvarenje željenog cilja primjenom dopinga. Iako je doping u novo doba dobio posebno mjesto u medijskom prostoru, pa tako i široj javnosti, on je prisutan od samih početaka sporta i sportskih natjecanja (1).

1.1. Povijest dopinga

Razvojem sporta, ali i društva u cjelini, mijenjalo se shvaćanje dopinga. Porijeklo riječi „doping“, ukorijenjene u jeziku tijekom konjskih utrka 19. i 20. stoljeća, nije u potpunosti poznato (1). Jedni kao izvor riječi navode južnoafričku riječ „dop“ koja je u 18. stoljeću označavala alkoholno piće korišteno u svrhu poboljšanja izvedbe tradicionalnih plesova, dok drugi smatraju da je izvor nizozemska riječ „doop“, koja je u označavala gusti umak, a amerikanizacijom termina nastaje riječ „dope“ koja označava pripravak kužnjaka korišten od strane lopova za omamljivanje žrtvi prije pljačke (1,2). Bez obzira na dugu povijest različitih oblika dopinga u sportu, značajnija borba protiv dopinga, potaknuta zabilježenim negativnim utjecajem na zdravlje sportaša uz određeni broj smrtnih ishoda, započela je 1960-tih godina (1). Tako je 1963. godine Francuska bila prva država koja je zakonski regulirala kažnjavanje upotrebe dopinga, a 1966. godine su Međunarodni savez biciklista (*UCI*, fr. „*Union Cycliste Internationale*“) i Svjetska nogometna organizacija (*FIFA*, fr. „*Fédération Internationale de Football Association*“) bile prve međunarodne organizacije koje su uvele antidopinška testiranja (3). U prvih tridesetak godina borbe protiv dopinga je svaka sportska organizacija samostalno postavljala antidopinška pravila i provodila testiranja, međutim to nije bilo dovoljno uspješno te je ukazalo na potrebu zajedničke globalne borbe protiv dopinga. Kulminacija se dogodila 10. studenog 1999. godine kada je osnovana Svjetska antidopinška agencija (*WADA*, engl. „*World anti-doping agency*“) (1,3), koja je i danas krovna organizacija za borbu protiv dopinga u sportu. Prema *WADA*-inom Svjetskom antidopinškom kodeksu (engl. *World anti-doping code*) objavljenom 2015. godine,

doping se definira kao kršenje jednog ili više antidopinških pravila definiranih odredbama od 2.1 do 2.10 Svjetskog antidopinškog kodeksa (3,4). U rezimeu, doping je dokaz korištenja i/ili posjedovanja i/ili prodavanja zabranjenih tvari i/ili metoda od strane sportaša i/ili njegovoga tima te također odbijanje sudjelovanja u doping kontroli. Popis zabranjenih tvari i metoda WADA objavljuje prvog siječnja svake godine (4).

1.2. Zabranjene tvari i načini detekcije

Postojanje velikog broja različitih sportskih disciplina, s različitim izazovima za ljudski organizam, uvjetovalo je i postojanje različitih tvari i metoda koje se koriste u svrhu poboljšanja sportske izvedbe. Osnovne komponente svakog sporta, prisutne u različitim omjerima ovisno o disciplini, su snaga i izdržljivost (5). Uz različite tvari i metode koje pomiču granice snage i izdržljivosti ljudskoga tijela, u svijetu sporta su prisutne i one koje nastoje prikriti korištenje prvotno navedenih. Na popisu zabranjenih tvari i metoda za 2020.godinu, postoji 14 različitih grupa: 1) S0, neodobrene tvari, 2) S1, anabolička sredstva, 3) S2, peptidni hormoni, čimbenici rasta, slične tvari i tvari koje ih oponašaju, 4) S3, β -agonisti, 5) S4, hormoni i modulatori metabolizma, 6) S5, diuretici i maskirna sredstva, 7) M1, manipulacija krvlju i krvnim pripravcima, 8) M2, kemijska i fizička manipulacija, 9) M3, genski i stanični doping, 10) S6, stimulansi, 11) S7, narkotici, 12) S8, kanabinoidi, 13) S9, glukokortikoidi, te 14) P1, β -blokatori (6). Dodatno se ove skupine grupiraju na tvari i metode koje su uvijek zabranjene (S0, S1, S2, S3, S4, S5, M1, M2 i M3), tvari zabranjene samo na natjecanjima (S6, S7, S8, S9), te tvari zabranjene u pojedinim sportovima (P1) (4,6,7). Doping testiranja se provode za vrijeme natjecanja (*IC*) i izvan natjecanja (*OOC*) (4). Uvođenje *OOC* testiranja je omogućilo bolju kontrolu nad zloupotrebom tvari koje su uvijek zabranjene, dok usavršavanje *IC* testiranja omogućava bolju kontrolu nad svim zabranjenim tvarima. Isto tako, u dokazivanju zloupotrebe dopinga, WADA zahtijeva forenzičku preciznost od 99% te se zbog toga prilikom svakog testiranja prikupljaju dva uzorka koji se označavaju sa *A* i *B* (3,4). Uzorak *A* je onaj na temelju kojeg se postavlja sumnja na doping i pokreće odgovarajući postupak koji u konačnici rezultira izricanjem sankcija ili

oslobađanjem sportaša svake krivnje (4). U tome cijelom procesu na zahtjev tijela WADA-e ili sportaša i njegovog tima može se provesti analiza uzorka *B*, te ukoliko je i on pozitivan smatra se da je nedvojbeno dokazana upotreba dopinga te se određuju sankcije za sportaša, a ukoliko je uzorak *B* negativan obustavljaju se daljnji postupci dokazivanja upotrebe dopinga u sportaša (3,4). Ovakav način postupanja je moguć pri upotrebi direktnih metoda detekcije zabranjenih tvari i metoda, gdje se u uzorku određena tvar nedvojbeno detektira, odnosno ne detektira. Međutim, zbog napretka tehnologije i farmaceutske industrije, WADA nema dostupne testove koji bih mogli dokazati sve novo sintetizirane supstance ili njihove manje koncentracije zbog novih režima primjene. Stoga se uvode indirektno metode kojima se nastoji pratiti biološki učinak pojedinih tvari i metoda na tijelo sportaša. Prva takva metoda je uvedena 2008. godine i to kao hematološki modul Atletske biološke putovnice (*ABP*, engl. „*Athlete's biological passport*“), a na temelju njegovog uspjeha je 2014. godine uveden steroidni modul *ABP*-a (8). Oba modula se temelje na dugoročnom praćenju vrijednosti bioloških parametara sportaša, koji se analiziraju pomoću Bayesove mreže, što u konačnici rezultira individualnim referentnim vrijednostima (9). Na taj način se izbjegavaju interindividualne razlike sportaša te se omogućava preciznija i pravednija detekcija dopinga.

1.3. Steroidni hormoni

Steroidi su kemijski spojevi građeni od steroidne jezgre i pobočnog lanca, nastali modifikacijama prekursorske molekule kolesterola, a modifikacije jezgre i pobočnog lanca osiguravaju različite biološke aktivnosti pojedinih hormona (10,11). Prekursorska molekula svih steroidnih hormona je lipofilna molekula kolesterola (12). Prolaskom molekule kroz različite puteve nastaju, također, lipofilni spojevi koji se u organizmu prenose većinom vezani na proteine plazme, odnosno druge molekule koje im služe kao nosači. Steroidi prisutni u ljudskom organizmu se mogu podijeliti u 7 skupina, a to su: 1) androgeni, 2) glukokortikoidi, 3) estrogeni, 4) progestini, 5) mineralokortikoidi, 6) vitamin D te 7) žučne kiseline (12). Ipak, u kontekstu dopinga pod pojmom steroidi se najčešće podrazumijevaju androgeni anabolički steroidi (*AAS*, engl. „*androgenic anabolic steroids*“ (1), a uspješna izolacija testosterona 1935. godine i sinteza

1939. godine u čemu je sudjelovao i naš nobelovac Lavoslav Ružička omogućila je ulazak testosterona i kasnije drugih AAS u terapijsku primjenu, ali i u svijet sporta (13). Pojam AAS obuhvaća normalno prisutne hormone u ljudskom tijelu, tzv. endogene steroide: 1) testosteron, 2) dihidrotestosteron (*DHT*); 3) androstenedion, 4) dehidroepiandrosteron (*DHEA*) i 5) njihove aktivne metabolite (14–16). U AAS skupinu, uz navedene endogene steroide, ubrajaju se i sintetske molekule koje unesene u organizam, samostalno ili uz metaboličke promijene, ostvaruju učinke endogenih hormona, tzv. egzogeni steroidi: 1) klasični sintetski androgeni anabolički steroidi (npr. metandienon, norandrosteron), prvenstveno sintetizirani za terapijske svrhe, 2) dizajnerski steroidi (engl. „*designer steroids*“) (npr. madol, norboleton, metasteron), sintetizirani kemijskom promjenom poznatog AAS kako bih se izbjegla mogućnost njihove detekcije, ili smanjuju pretvorbu androgena u estrogene povećavajući njihovu koncentraciju u plazmi te smanjujući nuspojave egzogene primjene AAS: 1) steroidni inhibitori aromataze (npr. eksamestan, formestan) i 2) nesteroidni inhibitori aromataze (npr. anastazol, letrozol) (15,17–19). (Slika 1.)

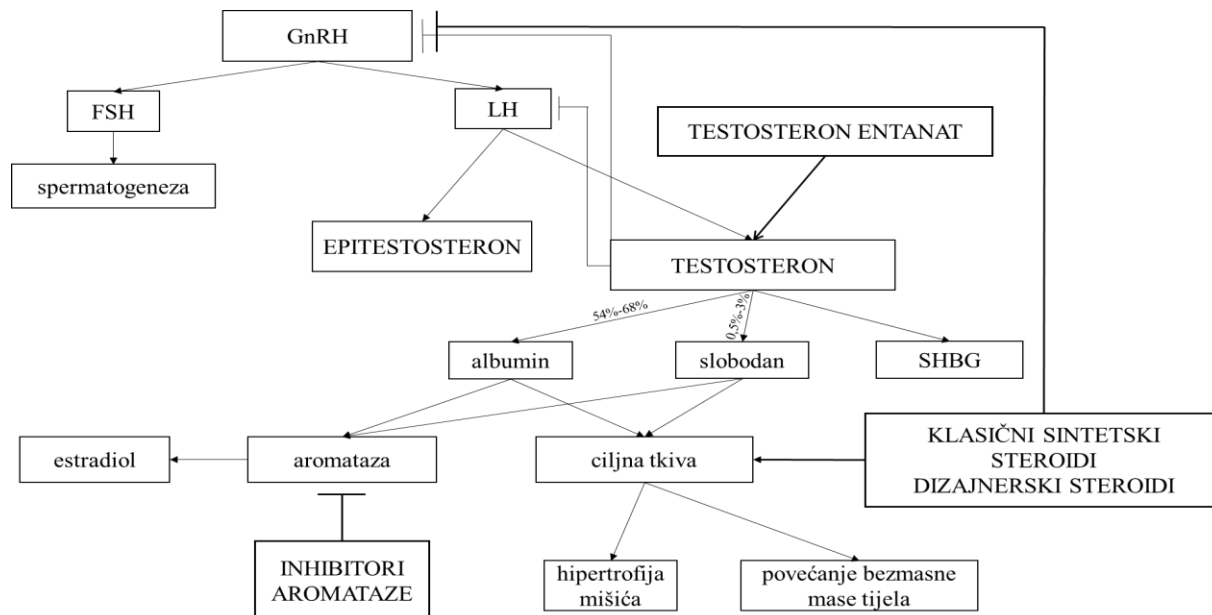
2. Fiziologija testosterona i androgenih hormona nadbubrežne žlijezde

Biološki aktivne tvari steroidne strukture, koje potiču anaboličke procese u organizmu te su u muškaraca prisutne u višestruko većim koncentracijama u odnosu na žene, spadaju u skupinu AAS (16). S druge strane imaju i androgenu aktivnost, koja potiče maskulinizaciju u odraslih osoba i fetusa (20). Anabolički procesi su metabolički procesi izgradnje, u kojima se jednostavnije tvari unesene u organizam, uz utrošak energije, iskorištavaju za sintezu kompleksnijih molekula koje su nužne za normalno funkcioniranje organizma (20,21). Utjecaj ovih procesa na povećanje mišićne mase i poboljšanu mineralizaciju kostiju, uz smanjenje masnog tkiva, su temeljni razlozi korištenja AAS u svrhu dopinga (1,12,16,20,21). Kao što je ranije spomenuto AAS su steroidni hormoni lipofilne građe normalno prisutni u ljudskom tijelu, koji se nakon sinteze u specifičnim tkivima prenose vezani na proteine plazme do ciljnih organa u kojima ostvaruju svoje djelovanje. Prolaskom kroz metaboličke puteve sinteze AAS-a, kolesterol se modificira te se stvaraju međuprodukti sinteze koji i sami mogu imati biološku aktivnost (progesteron), dok se završni koraci u sintezi odvijaju primarno u nadbubrežnoj žlijezdi i testisima gdje nastaju dehidroepiandrosteron (*DHEA*, engl. „*dehydroepiandrosterone*“), androstendion (*A4*, engl. „*androstenedione*“) i testosteron (*T*, engl. „*testosterone*“) (12). Testosteron, molekula sa 19 C atoma i njegov metabolit dihidrotestosteron (*DHT*, engl. „*dihydrotestosterone*“), su najpotentniji androgeni i anabolički hormoni u ljudskom organizmu, dok androgeni hormoni porijeklom iz nadbubrežne žlijezde ostvaruju svega 5% učinka testosterona u odrasle muške osobe (22,23). Najmanje pet različitih adrenalnih androgena (*DHEA*, dehidroepiandrosteron sulfat (*DHEAS*), *A4*, androstendiol (*A5*, engl. „*androstenediol*“)) i 11 β -hidroksiandrostendion (*11 β OHA4*)), od kojih se u najvećim koncentracijama iz nadbubrežne žlijezde u muškaraca i žena izlučuju *DHEA* i *DHEAS*, a važnu ulogu imaju u ženskom organizmu (24,25). Naime, u žena je glavni put nastajanja potentnijih androgena perifernom konverzijom adrenalnih androgena u androstendion (*A4*) koji sam ima učinak ili podliježe konverziji u testosteron, a on kasnije u *DHT* (25,26). U rezimeu, testosteron se u značajnim koncentracijama sintetizira u testisima, dok puno manje, ali nužne koncentracije u žena nastaju u jajnicima i perifernom konverzijom drugih androgenih hormona (17,22,24,25). Primjerice između 12%-14%

androstendiona (A4) podliježe perifernoj konverziji u testosteron, što u muškaraca ne doprinosi značajno ukupnoj koncentraciji testosterona, ali u žena je to polovica ukupne koncentracije (17).

2.1. Fiziologija testosterona

Neuroni arkuatne jezgre hipotalamusa pulsatilno izlučuju hormon koji oslobađa gonadotropine (*GnRH*) stimulirajući njime hipofizu na pulsatilno lučenje gonadotropina (lutenizirajući hormon (*LH*) i folikulostimulirajućeg hormona (*FSH*) (23). (Slika 1.) Koncentracija *FSH* u tijelu se pulsatilno mijenja prateći dugoročno promijene u koncentraciji *GnRH* te djelujući na Sertolijeve stanice u testisima potiče spermatogenezu (23). Pulsatilno lučenje *LH* prati kratkoročne promijene lučenja *GnRH* te djelujući na Leydigove intersticijske stanice testisa potiče proizvodnju testosterona (12,23,27). Izlučen u plazmu, testosteron se krvnom strujom prenosi do ciljnih organa. Gotovo sav testosteron se u plazmi veže na albumin ili globulin koji veže spolne hormone (*SHBG*, engl. „sex hormone binding globuline“) te se tako vezan prenosi do ciljnih tkiva u čijoj blizini se otpušta s nosača i difuzijom kroz staničnu membranu prelazi u stanice gdje se molekula konvertira 5α -redukcijom u aktivniji oblik *DHT* (12,16,23). Od ukupne količine testosterona u plazmi, 97% je vezano za proteine plazme, dok je samo 3% slobodnog testosterona (23,28). Slobodan testosteron (0,5% - 3%) i testosteron labavo vezan na albumin (54%-68%) predstavljaju biološki aktivni testosteron, dok je ostatak testosterona čvrsto vezan na *SHBG* i ne predstavlja biološki aktivni dio hormona (28).



Slika 1. Fiziologija AAS u organizmu

Pulsatilno lučenje GnRH iz hipotalamusa potiče izlučivanje FSH i LH iz hipofize (23). FSH djeluje na tkivo testisa i potiče spermatogenezu, dok LH u testisima, jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi potiče proizvodnju testosteroe i epitestosterona (12,23,27). Epitestosteron nije metabolički aktivan, ali je važan za detekciju dopinga. Slobodni testosteroe (0,5% - 3%) i onaj vezan na albumin (54% - 68%) predstavljaju aktivni dio hormona, te konverzijom u dihidrotestosteron (DHT) omogućavaju učinak na ciljna tkiva (23,28). Dio aktivne komponente hormona podliježe aromatizaciji i pretvara se u estradiol (29).

Klasični sintetski i dizajnerski steroidi su dizajnirani na način da djelujući na ciljna tkiva potiču željene anaboličke učinke, a smanjuju nuspojave te ih se otežano detektira (17,19,30).

Inhibitori aromataze podižu raspoloživost endogenog testosteroe za ciljna tkiva, jer inhibiraju njegovu pretvorbu u estradiol. Također, oni se koriste kako bih se smanjile neželjena aromatizacija testosteroe iz egzogenih AAS (15,19).

Legenda: stimulacija \longrightarrow , inhibicija \longleftarrow , povišenje koncentracije \longrightarrow

2.1.1. Regulacija sinteze testosterona

Lučenje testosterona iz Leydigovih stanica je regulirano mehanizmom negativne povratne sprege osi hipotalamus – hipofiza – endokrina žlijezda. Lipofilna građa testosterona omogućava mu prolazak krvno-moždane barijere i vezanje na receptore u arkuatnim jezgrama hipotalamusa, gdje mijenja aktivnost stanica i smanjuje lučenje *LH*. Zbog smanjenog lučenja *LH* smanjuje se i sinteza testosterona u testisima. U slučaju smanjenje koncentracije testosterona događa se suprotan proces te su arkuatne jezgre dezinhbirane i luče više *LH*, što u konačnici potiče sintezu testosterona. Uz testosteron, u testisima se pod utjecajem *LH* sintetizira, u malim količinama, i inaktivni steroid epitestosteron, koji brže prolazi kroz iste metaboličke puteve kao molekula testosterona (19,28,31). (Slika 1., Slika 2.)

2.1.2. Učinci testosterona na organizam

Dolaskom i pretvorbom u stanici, testosteron ili *DHT* se vežu na vlastite receptore u jezgri ili citoplazmi i mijenjaju gensku ekspresiju te posljedično i sintezu proteina. Osim ovog latentnog efekta, svoje djelovanje testosteron ostvaruje i kratkoročno, a smatra se da je za to zaslužna aktivacija signalnih puteva drugih glasnika u citoplazmi stanice, što rezultira fosforilacijom i promjenom aktivnosti postojećih staničnih proteina (16). Testosteron svoj učinak može ostvariti u svim tkivima čije stanice imaju odgovarajuće receptore, međutim najsnažniji učinak ostvaruje u onim tkivima koja su važna za razvoj muških karakteristika. Neki od učinaka, koji su vidljivi kao razlike odraslog muškarca i odrasle žene, su: 1) muški tip dlakavosti tijela (rast dlaka u pubičnom području, u području bijele pruge, na licu, na prsima, na leđima), 2) dublji glas, 3) veća debljina kože i potkožnog tkiva, 4) nastanak akni (nakon određenog vremena žlijezde se navikavaju na testosteron te se ovaj učinak gubi), 5) veći postotak mišićne mase (u muškaraca se mišićna masa poveća oko 50% nakon puberteta u usporedbi sa ženama), 6) anaboličko djelovanje na druga tkiva, 7) povećana količina koštanog matriksa i zadržavanje kalcija u kostima, 8) veći bazalni metabolizam (utrošak energije na bazalni metabolizam je 5%-10% veći kod muškaraca koji imaju aktivne testise u usporedbi s onima u kojih su neaktivni), 8) povećan broj eritrocita (23). Najznačajniji učinci testosterona za sportske rezultate, posebice u sportovima snage, su povećanje mišićne mase i smanjenje postotka masnog tkiva.

(Slika 1.) Porast mase poprečnoprugastih mišića je rezultat hipertrofije mišićnih vlakna tipa I i II uz porast broja jezgara i satelitskih stanica, dok je smanjenje postotka masnog tkiva rezultat diferencijacije mezenhimalnih multipotentnih stanica prema miocitima umjesto adipocitima (7). U sportovima izdržljivosti se smatra da je uz navedeni učinak na sastav tijela, važno i povećanje broja eritrocita.

2.1.3. Metabolizam testosterona

U ljudskom organizmu testosteron se pretvara u inaktivne metabolite u jetrenim stanicama, prolazeći kroz dvije faze metaboličkih reakcija: 1) faza 1 u kojoj se molekule steroida enzimski kataliziranim reakcijama inaktiviraju te nastaju polarniji metaboliti, i 2) faza 2 u kojoj se metaboliti konjugiraju sa glukoronidom ili sulfatom u hidrofilne spojeve (22). Ovim reakcijama nastaju brojni metaboliti testosterona, od koji su najznačajniji: 3α -hidroksi- 5α -androstan-17-on (androsteron), 3α -hidroksi- 5β -androstan-17-on (etiokolanolon), 3β -hidroksi- 5α -androstan-17-on (epiandrosteron), 5α -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol, 5β -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diol, i 5α -androstan- $3\beta,17\beta$ -diol (22). Također, dio testosterona podliježe aromatizaciji u estradiol, što se primarno odvija u masnom tkivu (17,32). (Slika 1.) U tijelu zdravog odraslog muškarca se dnevno proizvede oko 7 mg testosterona i 40 μ g estradiola, a smatra se da konverzijom pomoću aromataze nastaje 20 μ g do 30 μ g estradiola dnevno (oko 50% ukupnog estrogena prisutnog u muškom tijelu) (29). S druge strane, dnevna proizvodnja estradiola 100-300 μ g i testosterona 200-300 μ g u tijelu odrasle žene koja nije trudna, ukazuje na to da konverzija testosterona u estradiol u ženskom organizmu nije značajna (29).

2.2. Fiziologija androgenih hormona nadbubrežne žlijezde

Adrenalni androgeni se, zajedno s glukokortikoidima i mineralokortikoidima, sintetiziraju iz kolesterola u nadbubrežnoj žlijezdi. Limitirajući enzim za sintezu svih navedenih skupina hormona je kolesterol dezmolaza ovisna o adrenokortikotropnom hormonu (*ACTH*) (33). Ipak, sinteza adrenalnih androgena nije ovisna o promjenama koncentracije *ACTH* u ljudskom organizmu, već je za njeno odvijanje potrebna niska koncentracija *ACTH*. Učinak adrenalnih androgena, od kojih su najznačajniji androstendion (*A4*), *DHEA* i *DHEAS*, na tkiva ljudskog organizma je sličan učinku testosterona, ali je puno manje izražen. Adrenalni

androgeni se također proteinima plazme prenose do ciljnih tkiva, i to tako da je 90% ukupno cirkulirajućih hormona vezano na albumin, a oko 3% na *SHBG* (25,29). Osim konverzije u testosteron i *DHT*, ovi hormoni su podložni metabolizmu u slabije ili inaktivne produkte (androsteron, etiolanon), ali i aromatizaciji u ženski spolni hormon (25). Primjerice u tijelu muškarca i žena dnevno iz androstendiona aromatizacijom nastane 30 μ -50 μ g estrona, odnosno oko 30%-50% (29).

3. Doping androgenim anaboličkim steroidima

Egzogeni i endogeni AAS se ne koriste samo u profesionalnom sportu za poboljšanje rezultata, već su rasprostranjeni i u općoj populaciji (30), posebice među muškarcima koji vježbaju u teretani (13). Testosteron, a u ubrzo i drugi AAS, kao doping u sport ulaze na velika vrata između 1950-tih i 1970-tih godina prošlog stoljeća, odnosno nedugo nakon sinteze te upotrebe u terapiji hipogonadizma, muškog klimakterija i anemije (13,34). Već 1980-tih AAS izlaze iz profesionalnog sporta te ulaze u opću populaciju, kada su se temeljem liječničkog recepta mogli kupiti u ljekarnama u Sjedinjenim Američkim Državama (13). Istraživanja provedena devedesetih godina prošlog stoljeća pokazala su da oko 5% ljudi u sportskim centrima koristi AAS, dok se u teretanama opremljenim sa spravama za bodybuilding taj postotak penje na 25%-50% (17). Uzimajući u obzir istraživanja u profesionalnom sportu, WADA je 2006. godine objavila da je 45% uzoraka u kojima su pronađene zabranjene supstance bilo pozitivno na AAS, a 2015. godine se postotak popeo na 50,3% (7,17). Upravo zbog rasprostranjenosti AAS, liječnici bi trebali biti upoznati sa njihovim utjecajem na ljudsko tijelo te mogućim posljedicama na zdravlje. Najčešće se AAS ne koriste samostalno u dopingu, već se kombiniraju sa drugim supstancama koje potenciraju željene učinke ili smanjuju nuspojave korištenja. Presjek studija provedenih između 1985. godine i 2014. godine u 10 različitih zemalja je pokazao da se AAS često kombiniraju s alkoholom, psihostimulansima (amfetamin, efedrin), hormonom rasta, humanim korionskim gonadotropinom (*hCG*) inzulinom, diureticima, analgeticima, itd. (35). Tvari koje se često koriste uz AAS se zajedničkim imenom na engleskom jeziku nazivaju „*steroid – accessory drugs*“ (36). Iako postoje brojne metode koje mogu dokazati upotrebu AAS-a, pogotovo efikasne kod pojedinaca koji nisu u profesionalnom sportu i ne prate stroge režime primjene kojima se nastoji izbjeći svaka mogućnost detekcije, upotreba AAS se često ne uspijevaju dokazati. Nuspojave prouzročene njihovim uzimanjem ne uzrokuju hitna medicinska stanja, već se vidljive posljedice očekuju s duljom latencijom, a i sami korisnici rijetko liječnicima priznaju upotrebu AAS (13).

3.1. Doping testosteronom i njegovi učinci

Upotreba testosterona u terapiji i njeni zapaženi učinci, su privukli pažnju svijeta sporta. Nadomjesna terapija testosteronom kod hipogonadalnih muškaraca, kastriranih životinja i pojedinaca čiji organizam je zbog bolesti bio u kataboličkom stanju (karcinom, HIV, kronične infekcije) pokazala je povoljan učinak povećanja bezmasne mase tijela i poticanja pozitivne bilance dušika (34,37). U organizmu zdrave odrasle osobe, dušik je sastavni dio aminokiselina koje grade proteine i dušičnih baza koje su ugrađene u nukleinske kiseline (deoksiribonukleinska kiselina (*DNA*) i ribonukleinska kiselina (*RNA*) (38). Neutralna bilanca dušika, odnosno sinteza nukleinskih kiselina koja je jednaka njihovoj razgradnji slično kao i izgradnja tjelesnih proteina koja je jednaka njihovoj razgradnji, je očekivana u zdrave odrasle osobe (39). Pozitivna bilanca dušika, fiziološki prisutna u pubertetu kada dolazi do značajnog porasta mišićne mase, posebice dječaka, znači da je izgradnja tjelesnih proteina veća od njihove razgradnje, tj. da u organizmu dominiraju anaboličke reakcije (39). Zamijećen učinak nadoknade AAS u deficitarnim stanjima, potaknuo je njihovu primjenu i u sportu iako nije bilo u potpunosti poznato kako AAS djeluju na ljudski organizam suprafiziološkim dozama, a ta je primjena pokrenula istraživanja o utjecaju visokih doza AAS. Administracija testosteron entanata (*TE*) u dozi od 3,5 mg/kg TM, u kombinaciji s treninzima snage, kroz 12 tjedana praćena je: 1) povećanjem tjelesne mase za 4,0 kg, 2) povećanjem opsega prsa (5%), ruke (4%), bedra (8%) i lista (2%) mjerenih na tipičnim mjestima, 3) smanjenjem ukupnog zbroja debljine kožnih nabora (21%), uz pojedinačno smanjenje na svakom mjerenom mjestu, 4) povećanje mišićne snage mjerene pomoću najveće mase utega koji se mogu podići u potisku na ravnoj klupi (engl. „*bench press*“), za 22% (40). Injekcije testosteron entanata (*TE*) u dozi od 600 miligrama dnevno kroz 10 tjedana uz treninge snage i odgovarajuću prehranu djeluju na ljudskog tijelo tako što: 1) povećavaju ukupnu tjelesnu masu 8%, 2) povećavaju bezmasnu masu tijela 9%, 3) povećavaju promjer mišića (mjereni m. triceps brachii i m. quadriceps) okvirno 14%, te 4) povećavaju mišićnu snagu (mjereno bench pressom i čučnjem) 23%-37% (37). Iako je studija u trajanju 12 tjedana uključila utrenirane muškarce, a studija u trajanju 10 tjedana muškarce iz normalne populacije, obje su pokazale značajno poboljšanje u mišićnoj snazi i sastavu tijela

pojedinaца koji su primali *TE* u usporedbi s onima koji su samo koristili treninge snage (placebo skupina) (37,40). Također, primjena *TE*-a u dozi od 3,0 mg/kg TM u periodu od 12 tjedana smanjuje masu tjelesne masti za 3,4 kg i povećava bezmasnu masu tijela (40,41). Iste studije su pokazale da se značajnije poboljšanje sportske izvedbe postignuto *TE*-om postepeno smanjuje prestankom njegove primjene, a nastavkom treninga, te u konačnici doseže one vrijednosti koje su postignute samo treningom (37,40,41). Primjerice, Giorgiova studija provedena 1999. godine je pokazala da se učinak dopinga *TE*-om gubi nakon 24 tjedna (40).

3.1.1. Nuspojave dopinga testosteronom

Nuspojave primjene egzogenog testosterona su rezultat njegove metaboličke pretvorbe i fiziološkog djelovanja. Primjena egzogenog testosterona suprimira lučenje *GnRH* iz hipotalamusa i gonadotropina (*LH* i *FSH*) iz hipofize, smanjujući endogenu sintezu testosterona i spermatogenezu u testisima (13,32). Zbog utjecaja na os regulacije sinteze testosterona, postoji bojazan mogućnosti trajnog oštećenja reproduktivnog zdravlja pri korištenju visokih doza testosterona, što još uvijek nije nedvojbeno dokazano. Poznato je da se nakon upotrebe egzogenog testosterona u kontraceptivnim dozama, koje su manje od doza korištenih za doping, suprimirana spermatogeneza vraća na normalne vrijednosti najkasnije za 24 mjeseca (32). Isto tako, nakon dugotrajne upotrebe visokih doza egzogenog testosterona i posljedične supresije lučena *LH* i *FSH*, potrebno je određeno vrijeme kako bi inhibirana os hipotalamus – hipofiza – gonade ostvarila fiziološku funkciju. Zbog toga se, u tom periodu, često javljaju problemi s manjkom libida, erektilnom disfunkcijom i drugim znakovima hipogonadizma. Iako se primjena egzogenog testosterona u starijih, pretelih ili muškaraca koji imaju niske razine testosterona pokazala korisna za poboljšanje seksualnog zdravlja, kod porasta vrijednosti testosterona u plazmi na izuzetno visoke vrijednosti može doći do pretjerane aromatizacije i posljedične neravnoteže u koncentraciji estradiola i testosterona u organizmu, što uz suprimirane gonadotropine može poremetiti seksualnu funkciju muškarca (32,42–45).

U ženskom organizmu su u fiziološkim uvjetima prisutne niske koncentracije testosterona i adrenalnih androgena te povećanje njihove koncentracije rezultira znakovima virilizacije, što se može vidjeti kod

kongenitalne adrenalne hiperplazije, adrenalnih tumora, tumora jajnika, ili sindroma policističnih jajnika. Egzogeno primjena testosterona uzrokuje slične nuspojave čiji opisi su pronađeni u dokumentima Demokratske Republike Njemačke otkrivenima nedugo nakon njenog pada 1989. godine, a sadržavali su opise sustavnog državnog dopinga sportašica i sportaša od 1966. godine (13). Poremećaji menstrualnog ciklusa i neplodnost kod sportašica često su se povezivali s upotrebom AAS, iako se danas vjeruje da je češće u podlozi ovih problema životni stil profesionalnih sportašica (46–48). Intenzivna tjelesna aktivnost povezana sa fizičkim i psihičkim stresom narušava hormonsku ravnotežu u organizmu, a dodatno se ta ravnoteža narušava i zbog manjka hormonski aktivnog masnog tkiva kao posljedice intenzivne tjelesne aktivnosti i mogućeg energetskeg deficita (48,49). Istraživanje De Souze provedeno 2009. godine je pokazalo da 50% sportašica ima nepravilne menstrualne cikluse, dok njih 30% ima amenoreju, što ukazuje na važnost hormonske neravnoteže koja je u podlozi funkcionalne hipotalamičke amenoreje prisutne u sportašica (49,50). Promijene koje se događaju u ženskom tijelu zbog zloupotrebe testosterona uključuju hirzurtizam, promjenu dubine glasa i mamarnu atrofiju (30,32). Također, egzogeno uneseni testosteron je podložan aromatizaciji u estrogene, posebice u tkivu dojki, međutim suprotno očekivanjima nije dokazana povezanost između dopinga i razvoja karcinoma dojke (32).

Osim spomenutih spolno specifičnih promjena, androgena aktivnost egzogeno primijenjenog testosterona utječe slično na kožu oba spola. U korisnika se može zamijetiti muški tip alopecije, akne vulgaris, seboreja, masna koža, te izraženiji muški tip dlakavosti (30,32).

3.2. Doping sintetskim AAS i njegovi učinci

Sintetski oblici AAS-a, odnosno sintetski derivati testosterona, su razvijeni kako bi se smanjili neželjeni učinci dopinga testosteronom, koji su posljedica androgenog djelovanja i aromatizacije, a istovremeno pojačali željeni anabolički učinci (17,19,30). U ovu skupinu se ubrajaju i dizajnerski steroidi, kao pripravci pripremljeni s ciljem onemogućavanja detekcije njihove upotrebe na doping kontroli (17). Primjerice, AAS koji su metabolički prekursori testosterona, npr. *DHEA* i androstendion (*A4*), u muškom organizmu ne

mijenjaju značajno koncentraciju testosterona u plazmi te stoga ne utječu na sportsku izvedu, dok se s druge strane u žena se očekuje značajniji porast koncentracije cirkulirajućeg testosterona, i bolja izvedba (14,17). Derivati testosterona u obliku 19-nortestosterona imaju dobru disocijaciju između anaboličke i androgene komponente, a sintetizirani su gotovo istodobno kada i prekursori testosterona (51). Slično kao primjena testosterona, primjena AAS-a ima utjecaj na sastav tijela, masu tijela, te i druge učinke. Primjena AAS (metandienon, stanozol, oksandrolon) u trajanju kraćem od 10 tjedana rezultira porastom tjelesne mase između 2kg i 5 kg (30). Studije su također pokazale da je primjena AAS praćena : 1) povećanjem opsega vrata, prsa, nadlaktica i drugih dijelova tijela, 2) povećanjem bezmasne mase tijela ovisno o primijenjenoj dozi, 3) povećanjem mišićne mase i jakosti , 4) povećanjem koncentracije hemoglobina, ali bez utjecaja na izdržljivost, 5) skraćenim vremenom oporavka nakon napornog treninga, 6) odgođenim porastom srčane frekvencije i serumskih laktata (nandrolon decanoate) (30).

3.2.1. Nuspojave dopinga sintetskim AAS

Nuspojave zbog primjene svakog pojedinog sintetskog AAS-a ovise o njegovoj mogućnosti prolaska kroz metaboličke puteve testosterona i vezanju na receptore, a što je primarno ovisno o njihovoj kemijskoj strukturi (32). Sintetski AAS koji prolaze krvno moždanu barijeru i mogu se vezati na receptore za testosteron na hipotalamusu i hipofizi, uzrokuju narušavanje seksualnog zdravlja slično kao i primjena egzogenog testosterona (13). Za vrijeme upotrebe takvih preparata AAS zbog niskih koncentracija *LH*, *FSH*, i intratestikularnog testosterona dolazi do supresije spermatogeneze i smanjena volumena testisa (32,52,53). Nakon prestanka korištenja ovih supstanci, bivši korisnici mogu imati snižene razine gonadotropina kroz različito dugo vremensko razdoblje, a kao posljedica mogu se pojaviti znakovi anaboličkim steroidima inducirano hipogonadotropnog hipogonadizma (*ASHH*) praćenog erektilnom disfunkcijom, manjkom libida, depresijom, umorom i ostalim tipičnim znakovima (30,32,54–56). Kao i pri upotrebi testosterona, smatra se da ove promijene nisu trajne, već se reproduktivna funkcija vraća na razinu koju je bila prije upotrebe ovih supstanci (30). U žena primjena sintetskih AAS uzrokuje nuspojave kao i primjena egzogenog testosterona, a koje najviše ovise o vrsti primijenjenog AAS-a. Promijene kože prisutne u oba spola pri

zloropotrebi testosterona, se viđaju i pri doppingu ovim supstancama. Najčešće nuspojave koje prate upotrebu AAS su akne, promijene libida i retencija tekućine (30). AAS koji su podložni aromatizaciji uzrokuju kod muškaraca ginekomastiju (30). Nisu zanemarive ni zabilježene promjene ponašanja kod korisnika ove vrste doppinga. Prikazi slučajeva povezuju upotrebu AAS s promjenama raspoloženja, većom agresivnosti, šizofrenijom, ovisnosti o steroidima, i psihotičnim simptomima (30).

3.3. Putevi primjene tvari korištenih za doping

Oralno i parenteralno primijenjen nemodificirani testosteron podliježe opsežnom metabolizmu u jetri te se u plazmi ne postižu ciljne koncentracije (30). Kako bih se postigla oralna aktivnost potrebno je provesti 17α -alkalizaciju steroidnog prstena etilnom ili metilnom skupinom, koja sprječava opsežan metabolizam (17,30,32). Oralno aktivne molekule su metilestron, oksimetolon, fluoksimestron, noretandrolon, metandienon, metanandrostendion, oksandrolon, etilestron i danazol.(36) Primjena 17α -alkaliziranih molekula (metiltestosteron, oksimetolon, fluoksimestron, noretandrolon, metandienon) povezuje se s oštećenjem jetre praćenog porastom jetrenih enzima, mogućim razvojem ciroze i hepatocelularnog karcinoma (30,34). Pripravci za paraenteralnu primjenu su razvijeni zbog teških nuspojava oralnih pripravaka te oni najčešće sadrže 17β -hidroksilnu skupinu esterificiranu kiselinom, a ta skupina omogućava produljeno djelovanje (17,30). Parenteralno aktivne molekule su testosteron, nandrolon, boldenon, metanolol, trenbolon i dromostanolon (36). Stanazol je steroidna molekula koja se odlikuje i oralnom i parenteralnom aktivnošću (36). Kratkodjelujući pripravci AAS se baziraju na testosteronu, a primjenjuju se transdermalno (gel ili flasteri), sublingvalno ili bukalno (17). Osim puta primjene sportaši koriste različite protokole uzimanja AAS. Iako nema dokaza o efikasnosti, često se, pogotovo u sportovima snage, primjenjuje režim u kojem se kroz 4 do 12 tjedana uzimaju visoke doze (5 do 20 puta veće nego u istraživanjima) nekoliko AAS (30,36).

3.4. Detekcija dopinga androgenim anaboličkim steroidima

Uvrštavanje AAS na listu zabranjenih supstanci 1974. godine zahtijevalo je razvoj adekvatnih metoda za dokaz njihove upotrebe, a kao prva metoda uveden je radioimunoesej na Olimpijskim Igrama 1976. godine (13,20,30,51). Iako njihova dugotrajna primjena, posebice u žena, dovodi do ranije opisanih i dobro vidljivih promjena u vanjskom izgledu tijela, to nije dovoljno za izricanje sankcija sportašicama i sportašima. Detekcija upotrebe AAS se vrši analizom uzoraka urina prikupljenih prema pravilima WADA-e te se koriste indirektna i direktna metoda. Osnovni parametri koji se u uzorcima urina određuju direktnim metodama uključuju: 1) koncentraciju testosterona ili epitestosterona koja ne smije prelaziti vrijednost od 200ng/mL, 2) koncentraciju androsterona ili etiokolanona, dvaju metabolita testosterona, koja ne smije prelaziti 10000ng/mL, i 3) koncentraciju *DHEA* koja ne smije prelaziti 100µg/mL, te se iz dobivenih vrijednosti testosterona i epitestosterona izračunava *T/E* (15,20). (Slika 2.) Navedene granične koncentracije se temelje na analizama uzoraka urina masenom spektrometrijom te se za svaki uzorak moraju korigirati prema postavljenoj standardnoj specifičnoj masi urina od 1,020 (15).

3.4.1. Direktna metoda detekcije AAS u uzorcima urina

Direktna metoda uključuju masenu spektrometriju kombiniranu s plinskom ili tekućinskom kromatografijom (19,20). Na egzogenu primjenu steroida sumnja se prvo postavlja pomoću probirnih testova, koji traže primijenjeni steroid ili njegove metabolite i bazirani su na plinskoj kromatografiji spregnutoj s masenom spektrometrijom (14,20). Obzirom na konstantnu pojavu novih kemijskih struktura AAS-a direktnim metodama nije uvijek moguće dokazati točnu supstancu korištenu za doping, također miješanje endogenog i egzogenog testosterona onemogućava detekciju korištenja egzogene molekule masenom spektrometrijom jer je rezultat za obje molekule testosterona identičan, te je zbog toga uvedena analiza masenom spektrometrijom omjera izotopa (*IRMS*, engl. „*isotope ratio mass spectrometry*“) (19). Uspjeh *IRMS* metode se temelji na razlici u građi endogenog i egzogenog testosterona. Egzogeni testosteron i metaboliti koji nastaju u ljudskom organizmu imaju manju zatupljenost ¹³C atoma, u usporedbi s endogenim testosteronom i njegovim metabolitima (14,15,19). Primjerice, dokaz dehidropiandrosterona

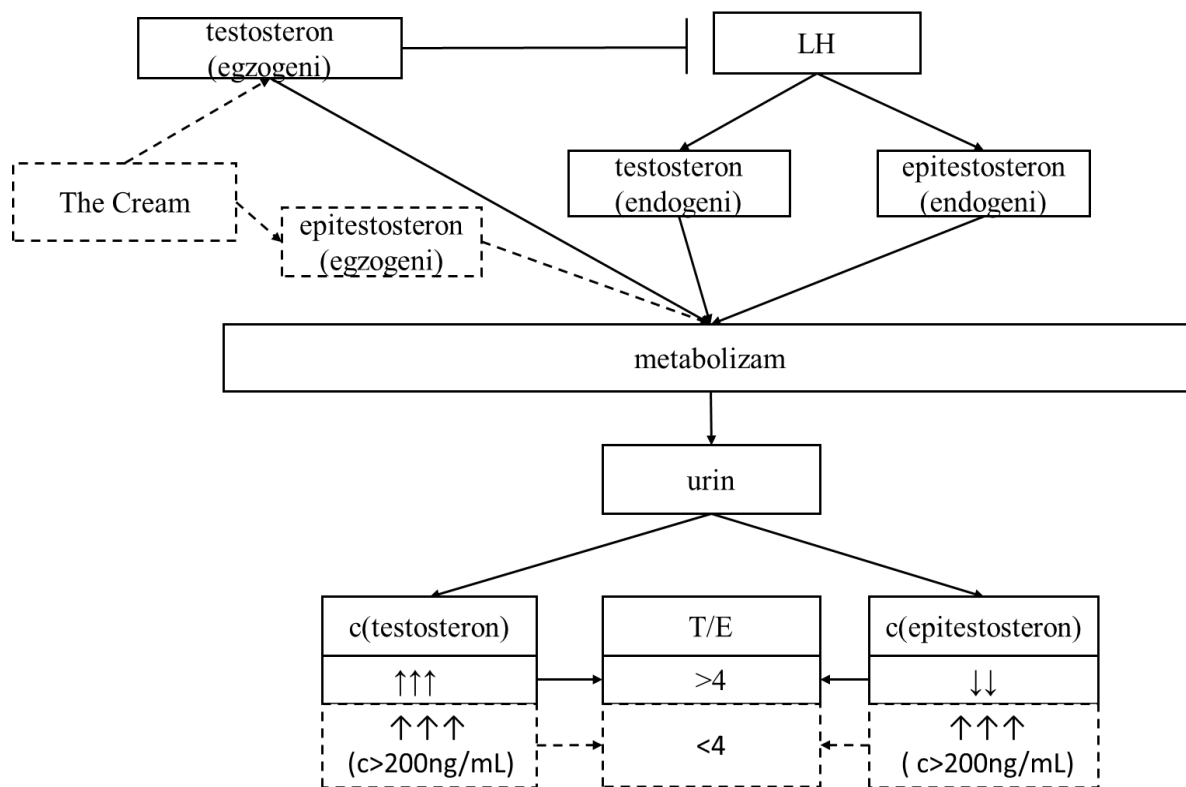
(DHEA) u koncentraciji većoj od 100µg/mL urina korigirane mase, se analizira IRMS metodom jer u nekih pojedinaca endogeno proizvedeni, npr. nakon intenzivne tjelovježbe, DHEA može doseći koncentracije od 200µg/mL urina (14). Kao i svaka druga uspješna metoda, IRMS je potaknula sintezu pripravaka sa većom količinom ¹³C atoma kako bih se onemogućila efikasna detekcija dopinga. Za uspješnu detekciju malih koncentracija AAS prisutnih u urinu prvo se koristila visokorezolucijska masena spektrometrija (HRMS, engl. „high resolution mass spectrometry“) ili selektivni maseni detektor (MSD, engl. „mass selective detector“), a danas se koristi i kombinacija tekućinske kromatografije (LC, engl. „liquid chromatography“) i ionizacije elektrosprejem (ESI, engl. „electrospray ionization“) (19). U Sjedinjenim Američkim Državama pažnju je privukla farmaceutska kompanija koja je osmislila pripravak popularnog naziva „The Clear“ čiji sastav je bio anabolički aktivan tetrahydrogestrinone dobiven modifikacijom progesterona, a nije se mogao identificirati tada standardno korištenim panelima plinske kromatografije – masene spektrometrije (GC-MS) te je potreba za boljim direktnim metodama detekcije dopinga rezultirala je razvojem tekućinske kromatografije – masene spektrometrije (LC-MS) (17,19,20). Minimalna preciznost koju zahtijeva WADA je 10ng/mL za izvorne molekule i metabolite AAS i 2ng/mL za metabolite metandienona, metiltestosterona i stanozola (15,20). Stoga se nakon pozitivnog testa na AAS i postavljenje sumnje na zloupotrebu, ali bez mogućnosti točnog definiranja korištene molekule, koriste paneli koji prepoznaju različite kemijske skupine AAS-a, što ne mora dokazati neku potpuno novu molekulu. Za dokaz nepoznatih AAS u uzorcima postoje sljedeće mogućnosti: 1) ekstrakcija, odnosno priprema, uzorka korištenjem točno definiranih metoda i analiza dobivenog uzorka sa GC-MS i/ili LC-MS te 2) upotreba metode za fragmentaciju AAS (CID, engl. „collision – induced dissociation“) i kasnija analiza dobivenih fragmenata posebnom vrstom tekućinske kromatografije - masene spektrometrije (QTOF LC-MS, engl. „quadripole time of flight liquid chromatography – mass spectrometry“) (19,20). Za uspjeh metoda temeljenih na masenoj spektrometriji potrebna je određena kemijska struktura AAS koja se u pojedinom panelu ispituje. Zbog pojave sve većeg broja dizajnerskih steroida, izmijenjene i nepoznate kemijske strukture, razvijaju je metode koje ne dokazuju direktno prisutnost pojedinog AAS, već aktivaciju receptora. Primjer novih metoda je 1) androgeni bioesej, što je kombinacija tekućinske kromatografije, testiranja androgenske bioaktivnosti i identifikacije pomoću

QTOF LC – MS, 2) radioimunoesej i *ELISA* su prvotno korištene metode, međutim njihova specifičnost ovisi o postojanju odgovarajućih protutijela (19,20). Napretkom tehnologije i medicinskih znanosti budi se interes za razvoj sofisticiranijih metoda detekcije dopinga. Vjeruje se da će se u budućnosti doping AAS-ima dokazivati pomoću transkriptomike, proteomike, i metabolomike, odnosno da će se pratiti promijene na razini stanica uzrokovane primjenom AAS (19,20,57).

3.4.2. Indirektne metode detekcije dopinga AAS – Steroidni modul ABP-e

Najpoznatija indirektna metoda je analiza omjera testosterona i epitestosterona, koja je 2014. godine ugrađena u steroidni modul Atletske biološke putovnice (*ABP*) te se koristi kao probirna metoda na temelju koje se sumnjivi uzorci dalje istražuju. (Slika 2.) Naime, egzogeni testosteron i molekule koje djeluju na njegove receptore, smanjuju lučenje *LH* i endogenu proizvodnju testosterona i epitestosterona. Epitestosteron u muškaraca primarno nastaje u testisima, a smatra se da se i manji dio sintetizira i u nadbubrežnoj žlijezdi, dok se kod žena sintetizira u jajnicima i nadbubrežnoj žlijezdi (31,58). Sinteza epitestosterona u manjim koncentracijama i brži prolazak kroz metaboličke puteve uvjetuju očekivani omjer testosterona i epitestosterona (*T/E*) u urinu vrijednosti 1, a neki normalnim vrijednostima smatraju i *T/E* do 3 (58). Također, u ljudskom organizmu se ne događa konverzija testosterona u epitestosteron. Na temelju ovih spoznaja znanstvenici su zaključili da svaka primjena egzogenog testosterona ili AAS-a koji nakon konverzije u organizmu stvaraju testosteron (npr. *DHT*, 5α -androstan- 3β , 17β - diol) podiže *T/E* (51), međutim za potrebe dopinga te je promjene potrebno točno kvantificirati kako bih se izbjegli lažno pozitivni rezultati i posljedično kaznio nevin sportaš. Dokazano je da *T/E* može imati različite vrijednosti ovisno o rasi, funkciji testisa, polimorfizmu *UGT217B* gena, itd. (59). Uzimajući u obzir sve spomenuto i činjenicu da se najvećom greškom smatra kažnjavanje nevinog sportaša, prvotno je *T/E* iznad 6 smatran dopingom, a na temelju kasnijih istraživanja ta je granica 2005. godine spuštena na 4 (14,19,51). Uvođenje graničnog omjera potaknulo je sintetsku proizvodnju metabolički neaktivnog epitestosterona, koji ukoliko se uzima uz AAS normalizira *T/E* u urinu (17,51). Pažnju je privukla ista farmaceutska kompanija koja je osmislila pripravak „*The Clear*“, a sada stvara transdermalni preparat naziva „*The Cream*“ u čijem sastavu su se

nalazili testosteron i epitestosteron (17,19). (Slika 2.) Danas se i granična vrijednost 4 za T/E smatra previsokom obzirom da je ovaj omjer kod većine ljudi u normalnim uvjetima oko 1, a uz to postoje pojedinci koji normalno imaju jako nizak omjer ($<0,5$) i kod kojih čak i korištenje visokih doza AAS-a neće rezultirati pozitivnim testom (17). Na temelju pozitivnih iskustava s hematološkim modulom *ABP*-e koji je uveden 2008. godine, osmišljen je i steroidni modul *ABP*-e (8). Cilj ovih modula je izbjeći interindividulane razlike između sportaša i uzeti u obzir razlike koje postoje između sportaša i opće populacije, i to na način da rezultati doping testiranja svakog sportaša služe za određivanje njegove gornje i donje granice referentne vrijednosti. Da bi se to postiglo rezultati T/E izračunatih iz uzoraka urina se unose u *ABP* software i analiziraju koristeći Bayesovu mrežu, koja na temelju populacijskih podataka i prijašnjih dostupnih mjerenja pojedinog sportaša izračunava njegove individualne referentne vrijednosti (9,57). Dizajn sustava je takav da se povećanjem broja uzoraka ujedno povećava i preciznost određivanja granica referentnih vrijednosti. Zbog velikog utjecaja polimorfizma *UGT217B* gena na T/E omjer, predlaže se da se u steroidni modul *ABP*-a obavezno upisuju podatci o spomenutom polimorfizmu (57). Nakon unosa rezultata pojedinog testiranja, ukoliko oni odstupaju od očekivanih vrijednosti, taj se uzorak označava kao suspektan doping te se pristupa daljnjim provjerama pomoću direktnih metoda, ali i od strane panela stručnjaka koji procjenjuju vjerojatnost da je dobiveni rezultat stvarno posljedica dopinga (19). Osim T/E omjera steroidni modul *ABP*-a uključuje i praćenje koncentracija testosterona, epitestosterona, etikolanona, androsterona, 5α -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diola i 5β -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diola te praćenje specifične mase urina (60). Pri malom odstupanju T/E omjera od očekivanih vrijednosti, analiza koncentracije metabolita testosterona (etikolanona, androsterona, 5α -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diola 5β -androstan- $3\alpha,17\beta$ -diola) povećava osjetljivost steroidnog modula za detekciju AAS (22,60–62). Također, važno je i praćenje specifične gustoće urina, jer jako smanjenje ili povećanje mogu ukazivati na pokušaj maskiranja upotrebe zabranjenih sredstava ili narušiti točnost izmjerenih koncentracija unesenih u *ABP*.



Slika 2. Omjer testosterona i epitestosterona u urinu (T/E) i njihove koncentracije kao alat za detekciju primjene egzogenog testosterona

Egzogeni testosteron u organizmu ulazi u iste metaboličke puteve kao i endogena molekula. Visoke koncentracije koje se koriste za doping inhibiraju lučenje LH, te samim time endogenu sintezu testosterona i epitestosterona (19,28,31). Inhibicija sinteze epitestosterona, zajedno sa egzogenim visokim koncentracijama testosterona, uzrokuje porast T/E omjera prema vrijednostima većima od 4 (u normalnim uvjetima T/E je oko 1) (28). Kako bih izbjegli pozitivan nalaz na doping testu, sportaši su počeli primjenjivati pripravak "The Cream" koji se sastoji od testosterona i epitestosterona u adekvatnim omjerima kako T/E ne bih previše porastao (17,19). Međutim, tada dolazi do porasta koncentracija testosterona i epitestosterona iznad graničnih vrijednosti od 200ng/mL urina (15,20).

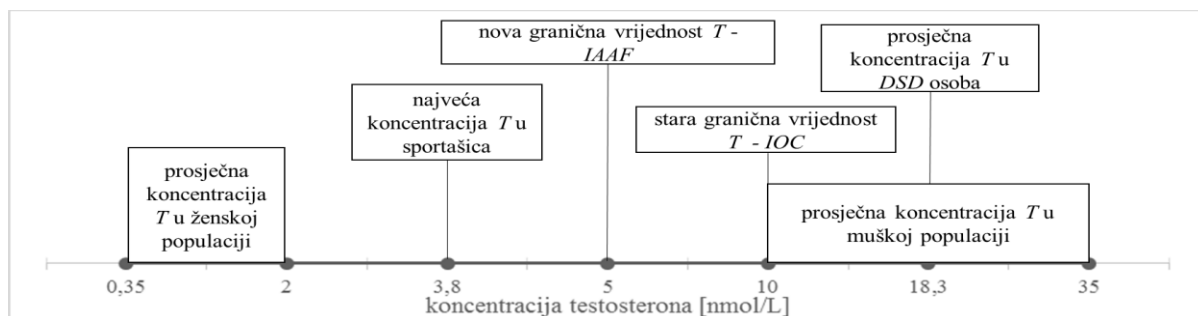
Drugi oblici dopinga AAS se većinom metaboliziraju u testosteron ili njemu slične molekule, također uzrokujući porast T/E i/ili njihove koncentracije u urinu.

3.4.3. Pohranjivanje uzoraka za kasniju detekciju dopinga AAS

Svjetska antidopinška agencija (*WADA*) nalaže čuvanje uzoraka 10 godina te ukoliko postoji opravdana sumnja da je sportaš koristio doping koji u tom trenutku nije mogao biti dokazan zbog nedostatnih metoda detekcije, analiza se može ponoviti naknadno, dolaskom novih metoda te se sportaš kažnjava retrogradno (4,19,63). Kao što je rečeno, *AAS* se dokazuju iz uzoraka urina koji se moraju adekvatno pohraniti kako bih se spriječila njihova degradacija, osigurala točna identifikacija i kako bih se zaštitili od eventualnih manipulacija. Svi uzorci se analiziraju i pohranjuju, prema točno propisanoj proceduri, u laboratorijima koje je *WADA* akreditirala. Uzorci urina su nestabilniji od uzoraka krvi, i to zbog prisutnosti mikroorganizama koji svojom aktivnosti mogu razgraditi eventualno prisutne steroide i onemogućiti kasniju identifikaciju. Smatra se da bih se najveća stabilnost uzoraka postigla dodavanjem konzervansa i smrzavanjem uzorka do ponovne analize, međutim zbog mogućih interakcija konzervansa sa analitičkim metodama to do danas nije zaživjelo (19). Za pohranjivanje uzoraka urina koriste se posebno pripremljeni spremnici, te se u uzorak dodaju antibiotici, antimikotici i proteazni inhibitori (19). Druga metoda koja se razvija, temelji se na pohranjivanju malih količina krvi (*DBS*, engl. „*dried blood spots*“). *DBS* metoda, kojom se mogu dokazati nanogramske koncentracije dizajnerskih steroida, a uključuje uzimanje male količine kapilarne krvi, sušenje na filter papiru te kasniju analizu pomoću *LC-MS* (19).

4. Hiperandrogenizam kod žena i sport

U svijetu profesionalnog sporta aktualne su rasprave o mogućnosti sudjelovanja žena s viškom androgena u ženskim kategorijama. Svjetska atletska federacija (*IAAF*) i Međunarodni olimpijski odbor (*IOC*) imale su zajednički stav da se ženska osoba ne smije natjecati u ženskim kategorijama ukoliko ima vidljive znakove hiperandrogenizma te je koncentracija ukupnog testosterona iznad 10nmol/L, a ukoliko se ista osoba želi nastaviti natjecati u ženskim kategorijama mora se podvrgnuti medicinskim intervencijama kako bih se vrijednosti testosterona spustile ispod granične vrijednosti kroz minimalno 12 mjeseci prije nastupa u ženskoj kategoriji (64,65). Nakon presude Sportskog arbitražnog suda (*CAS*, engl. „Court of Arbitration for Sport“) Caster Semenya u kojoj je odobren zahtijev *IAAF*-a za spuštanje granice na 5nmol/L, *IAAF* je uvrstio novu granicu u svoj pravilnik i dodatno naglasio da vrijednosti testosterona moraju biti manje minimalno 6 mjeseci prije nastupa u ženskoj kategoriji (64,66). S druge strane *IOC* je odlučio zadržati prethodne regulacije do iza Olimpijskih igara u Tokyu, sada odgođenih na 2021. godinu (64). Upravo ova situacija ukazuje na kompleksnost problema hiperandrogenizma u sportu. Normalne vrijednosti ukupnog testosterona u žena opće populacije su okvirno 0,35nmol/L-2nmol/L, dok su u muškaraca opće populacije okvirno 10nmol/L-35nmol/L, a točan referentni interval ovisi o laboratoriju (67,68). Ipak, gornja granica koncentracije testosterona je u sportašica viša od one u općoj populaciji te iznosi 3,8nmol/L (69). (Slika 3.)



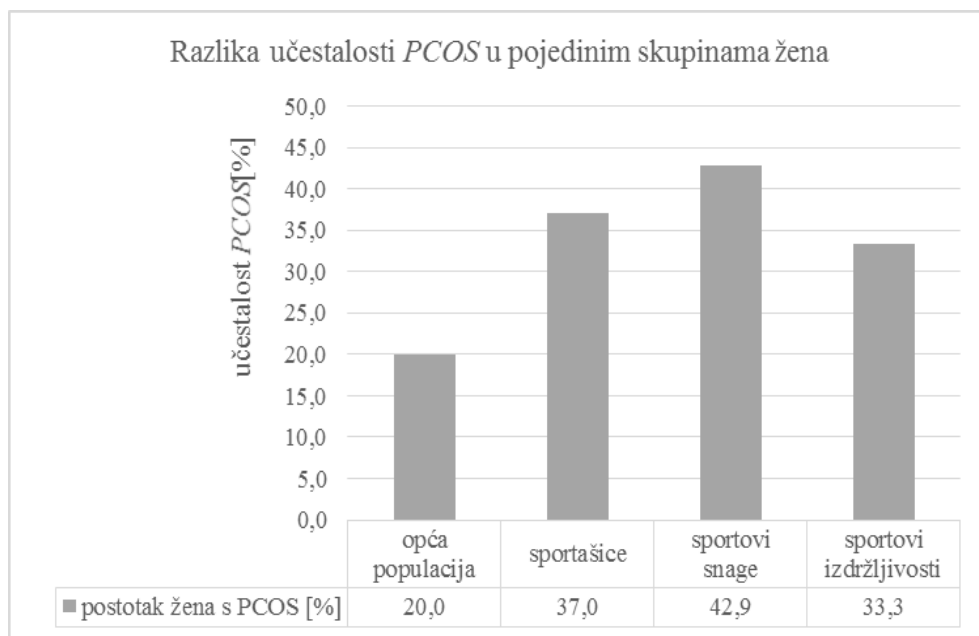
Slika 3. Plazmatske koncentracije testosterona u različitim skupinama ljudi

Referentne vrijednosti za koncentraciju testosterona u općoj ženskoj populaciji iznose 0,35 – 2 nmol/L, dok su referentne vrijednosti za muškarce u općoj populaciji 10 – 35 nmol/L (67,68). Mjerenja testosterona u

sportašica su pokazala da je najviša vrijednost koja se postiže u mirovanju ipak viša od gornje granice opće populacije i iznosi 3,8nmol/L (69). Za vrijeme i neposredno nakon sportskih aktivnosti te vrijednosti mogu narasti i preko 10nmol/L, zbog čega je propisano određivanje koncentracije testosterona nakon minimalno dva sata mirovanja (65). Iz prikaza je vidljivo da i spuštanjem gornje granice testosterona s 10 nmol/L na 5nmol/L za ženske kategorije, gornja granica ne ulazi unutar ženskih vrijednosti ni u sportašica (64,66). Također, vidljivo je da je prosječna koncentracija testosterona u DSD populaciji 18,3nmol/L (69), što je puno više i od postavljene granice, ali i od vrijednosti prisutnih u sportašica bez DSD-a.

4.1. Razlike u koncentraciji AAS među sportašicama

Istraživanje na sportašicama u sportovima izdržljivosti je pokazalo da one koje su imale prosječnu koncentraciju testosterona 1,9nmol/L (hiperandrogena skupina) u usporedbi sa skupinom koja je imala prosječnu koncentraciju testosterona 1,1-1,2nmol/L (normalne vrijednosti) imaju: 1) više anaboličku kompoziciju tijela, 2) veću gustoću kostiju, i 3) veći maksimalni aerobni kapacitet (7,68,69). Zabilježene veće koncentracije testosterona su prisutne kod sportašica sa sindromom policističnih jajnika (*PCOS*), koji je općenito češći u profesionalnom sportu nego općoj populaciji, a praćen je nepravilnostima menstrualnog ciklusa, hiperandrogenizmom i policističnom slikom jajnika na ultrazvuku (68–70). Istraživanje koje je uključilo 90 švedskih olimpijskih sportašica, utvrdilo je da 37% sportašica koje ne koriste hormonsku kontracepciju imaju znakove *PCOS*, dok je očekivana učestalost u populaciji 20% (70). Ista studija je usporedila učestalost *PCOS* kod sportašica u sportovima snage i izdržljivosti, te je 42,9% sportašica u sportovima snage koje ne koriste hormonsku kontracepciju imalo *PCOS* u usporedbi sa 33,3% sportašica u sportovima izdržljivosti (70). (Slika 4.)



Slika 4. Razlika učestalosti *PCOS* u pojedinim skupinama žena

4.2. Utjecaj povećane koncentracije AAS u žena na sportsku izvedbu

Ranije opisan fiziološki utjecaj testosterona i ostalih androgena na sastav i funkcije tijela, te utjecaj dopinga AAS na sportsku izvedbu ukazuje na to da povišena koncentracija testosterona u ženskom organizmu može imati beneficirajući učinak za postizanje vrhunskih rezultata. Koncentracija testosterona u krvi pokazala je pozitivnu korelaciju s mišićnom masom i snagom, eksplozivnošću zbog poboljšanog prijenosa signala motoneuronima na neuromuskularnu spojnicu, stvaranjem crvenih krvnih stanica i funkcijom imunološkog sustava (68–70). Značajniji utjecaj AAS na sportske rezultate se očekuje u sportovima snage, međutim ne može se isključiti niti pozitivan utjecaj u sportovima izdržljivosti. Uzimajući u obzir veću učestalost nepravilnosti menstrualnog ciklusa i *PCOS*-a u kod vrhunskih sportašica u odnosu na opću populaciju, može se pretpostaviti da hiperandrogeno stanje pozitivno utječe na sportski uspjeh (68–71). Sustavan državni doping proveden u Demokratskoj Republici Njemačkoj rezultirao je, nakon Olimpijskih Igara 1972. godine, stavom da u sportovima koji se baziraju na snazi postoji beznačajna šansa za žene koje ne koriste AAS da pobijede one koje te preparate koriste (68). Nedavno objavljena studija je pokazala da postoji mogućnost da

sportašice normalno imaju koncentracije testosterona koje ulaze u muške referente vrijednosti te dovodi u pitanje etičnost važeće granice od 10nmol/L za natjecanja pod pokroviteljstvom *IOC*-a, te svakako granice od 5nmol/L za *IAAF* natjecanja (64,72). Ipak, provedenu studiju treba interpretirati s određenim oprezom. Naime, pravila za uzimanje uzoraka testosterona nalažu da se uzorci uzimaju u mirovanju, nakon minimalno dva sata bez aktivnosti, kada nije utvrđeno postojanje preklapanja u koncentracijama testosterona kod muškaraca i žena, te također da samo koncentracija testosterona viša od granične vrijednosti nije dovoljna za pokretanje postupka (65).

4.3. Interseksualizam u profesionalnom ženskom sportu

Posebno pitanje u ženskom profesionalnom sportu se postavlja kod prisutnosti interseksualizma. Interseksualizam je uzrokovan poremećajem seksualnog razvoja (*DSD*, engl. „*disorder of sexual development*“) koji je ranije uključivao pojmove pravog hermafroditizma i pseudohermafroditizma (67). Klasifikacija *DSD*-a prema Chicago konsenzusu uključuje: 1) 46 XY *DSD* koji uključuje pojedince s muškim kariotipom te vanjskim genitalijama koje se ne mogu klasificirati kao muške ili ženske te se mogu odgajati kao žene ili muškarci o čemu ovisi i nadomjesna terapija (kod nekih pojedinaca postoje razvijeni ženski unutarnji spolni organi, 2) 46 XX *DSD* koji uključuje pojedince sa ženskim kariotipom i vanjskim genitalijama muškog izgleda, 3) ovotestikularni *DSD* koji uključuje pojedince sa muškim i ženskim gonadama 4) XX muškarac koji uključuje pojedince sa ženskim kariotipom i muškim vanjskim genitalijama, i 5) XY žena koji uključuje pojedince sa muškim kariotipom, vanjskim ženskim genitalijama i ne razvijenim gonadama (67,73–77). Istraživanje provedeno na populaciji profesionalnih atletičarki je pokazalo prevalenciju 46 XY *DSD* od 7/1000, što je značajno veća prevalencija nego u općoj populaciji (69). *DSD* skupina je pokazala i značajno višu koncentraciju ukupnog i slobodnog testosterona, u usporedbi sa sportašicama bez navedenog poremećaja. Ukupna koncentracija testosterona kod *DSD* skupine je bila 18,3 nmol/L u usporedbi s koncentracijom ukupnog testosterona ostalih sportašica (kontrolna skupina) od 0,39nmol/L , a koncentracija slobodnog testosterona kod *DSD* skupine je bila 0,35nmol/L u usporedbi s

koncentracijom slobodnog testosterona u kontrolnoj skupini od 0,008nmol/L (69). (Slika 3.) Uspoređujući ove koncentracije testosterona s koncentracijama koje su prisutne kod žena koje imaju *PCOS* i na gornjoj su granici ženskih referentnih vrijednosti, vidljivo je da su ove koncentracije višestruko veće te ulaze u muški referentni interval. Opisu skupine 46 XY *DSD* odgovaraju kongenitalna adrenalna hiperplazija, deficit 5 α reduktaze, ili sindrom neosjetljivosti na androgene mogu imati izuzetno visoke koncentracije testosterona (78,79). Sindrom neosjetljivosti na androgene se dijeli na potpuni i djelomični. Potpuni sindrom neosjetljivosti na androgene karakterizira ženski fenotip sa ženskih vanjskim spolovilom, normalno razvijeni testisi u abdomenu, nedostatak unutarnjih ženskih spolnih organa praćen neplodnošću i amenorejom, a osobe se smatraju ženama (80). Djelomični sindrom neosjetljivosti na androgene je obilježen blagim muškim tipom dlakavosti, često normalno razvijenim i reteniranim testisima, malim penisom i skrotumom, te se osobe smatraju ili ženama ili muškarcima (80). Kongenitalna adrenalna hiperplazija obilježena je promjenama vanjskih spolnih organa genotipski ženskih fetusa s odgovarajućim unutarnjim organima, uz kasniju pojavu pojačane dlakavosti, dubokog glasa, poremećaja menstrualnog ciklusa i neplodnosti, te se te osobe deklariraju kao žene (80). Deficit 5 α reduktaze se javlja kod genotipskih muškaraca sa razvijenim unutarnjim muškim spolnim organima, uz prisutnost vanjskog ženskog spolovila prije ulaska u pubertet te razvoj penisa i spuštanje testisa za vrijeme puberteta (80). Osobe s deficitom 5 α reduktaze se često prije puberteta odgajaju kao ženska djeca, a kao odrasle osobe ipak uzimaju muški identitet. Iz opisa navedenih poremećaja je jasno da se samo na temelju koncentracije testosterona, pa čak ako se uzme u obzir i postojanje androgenih obilježja, ne može u potpunosti etično donositi odluku o tome kojem spolu pripada pojedina osoba te posljedično dozvoliti ili zabraniti nastup u ženskim kategorijama. Spol osobe se definira prema konceptu postojanja ženskih ili muških kromosoma, gonada i genitalija kod pojedine osobe (3G, engl. „genetics, gonades, genitals), međutim kod interseksualnih osoba spol se prema toj dogmi ne može definirati (81), te se postavlja pitanje u kojoj od dvije kategorije u sportu se te osobe mogu natjecati.

4.4. Što je budućnost ženskog sporta?

Kritičari odluke *IAAF*-a i *IOC*-s upozoravaju da nisu uzeti u obzir svi parametri važni za moderan sport te upozoravaju na sljedeće: 1) veća mišića masa i prosječna visina kod 46 XY *DSD* osoba mogu biti povezane i s genima na Y kromosomu, 2) povišene koncentracije testosterona ne znače nužno narušavanje vrijednosti sporta, 3) osobe s *DSD*-om mogu patiti i od neosjetljivosti na testosteron, te im povišene koncentracije ne moraju doprinosti sportskoj izvedbi, 4) osobe iz opće populacije koje imaju kombinaciju hiperandrogenizma i deficita 5 α reduktaze se ne odlučuju na medicinske intervencije, 5) *IAAF* pokriva troškove medicinskih postupaka, ali ne i kasnijeg praćenja, što predstavlja problem za žene iz siromašnijih zemalja (71,79). U terapiji hiperandrogenizma u postoje dvije osnovne metode, koje su praćene određenim nuspojavama: 1) hormonska supresija androgena i 2) kirurško uklanjanje izvora androgenih hormona (69,71,79).

Godine upotrebe AAS u svrhu dopinga nesporno ukazuju na to da imaju beneficirajući učinak na sportsku izvedbu i sportaša i sportašica, što je potvrđeno i znanstvenim istraživanjima. Isto tako, očite razlike u građi muškog i ženskog tijela, vidljive razlike u snazi i izdržljivosti prisutne u svakodnevnom životu, činjenica da se žene u sportovima izdržljivosti, snage, i onima koji kombiniraju obje komponente ne mogu ravnopravno natjecati s muškarcima dovela je davno do odluke o razdvajanju muških i ženskih sportskih disciplina (65,68,69,71,79). Na temelju svega do sada iznesenog nameće se zaključak da žene s hiperandrogenizmom imaju određenu prednost za postizanje vrhunskog rezultata u odnosu na one koje imaju vrijednosti hormona unutar referentnih vrijednosti. Međutim, definiranje ženskog spola, a samim time i dozvola natjecanja u ženskim kategorijama, ne može se iz etičkih principa temeljiti samo na vrijednostima hormona u krvi. Dozvola nastupa osobama u ženskim kategorijama je pitanje koje premašuje granice sporta, te je moderno sociološko pitanje definicije spola. *IAAF* i *IOC* su donijeli odluku o mogućnosti nastupa u ženskim kategorijama za žene s hiperandrogenizmom temeljenu na brojnim istraživanjima i zaključcima interdisciplinarnih ekspertnih skupina. I dok se na temelju njihovih odluka pokušava održati ravnopravnost za postizanje sportskog uspjeha, što je bio i osnovni cilj razdvajanja muške i ženske kategorije, moderno

društvo uviđa neke nove probleme ovakve podijele. Nekoliko osnovnih pitanja je: 1) kada hiperandrogenizam prelazi iz eventualne sportske prednosti (talenta), u nepravednu prednost, 2) u kojoj se kategoriji mogu natjecati osobe koje prema pravilima ne pripadaju u mušku niti žensku, a da se ne podvrgavaju medicinskim intervencijama, 3) postoje li samo dva spola ili treba razmišljati o uvođenju nove kategorije, 4) u kojoj kategoriji se smiju natjecati osobe nakon promijene spola, 5) zašto ne postoji gornja granica androgena u muškim disciplinama (kod njih stanja poput tumora ili kongenitalne adrenalne hiperplazije mogu potaknuti visoke koncentracije androgena), te znači li da muškarci s izuzetno visokom koncentracijom androgena imaju nepravednu prednost.

5. Glukokortikoidi

5.1. Fiziologija glukokortikoida

Glukokortikoidi su isto kao i AAS steroidni hormoni, a glavni predstavnik u ljudskom organizmu je kortizol. Kortizol se sintetizira u nadbubrežnoj žlijezdi te su lučenje i sinteza regulirani negativnom povratnom spregom osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda. Visoke koncentracije kortizola, koji je lipofilne strukture, prolaze krvno moždanu barijeru i u hipotalamusu koče lučenje hormona koji oslobađa adrenokortikotropni hormon (*CRH*), posljedično se smanjuje lučenje adrenokortikotropnog hormona (*ACTH*) iz hipofize i u konačnici se smanjuje poticaj za stanice nadbubrežne žlijezde da proizvode kortizol (82,83). U slučaju niskih koncentracija kortizola ili aktivacijom stresogenih mehanizama u središnjem živčanom sustavu (*CNS*), hipotalamus potiče lučenje *CRH*, što djelujući preko *ACTH* diže koncentraciju kortizola (82).

5.2. Doping glukokortikoidima

Znanstvene studije nisu jednoglasne u tome poboljšavaju li glukokortikoidi sportsku izvedbu ili ne, no oni se nalaze na WADA-inoj listi zabranjenih tvari. Za razliku od AAS koji su zabranjeni uvijek zbog dokazanog korisnog učinka na rezultate i ukoliko se koriste izvan natjecanja, glukokortikoidi su zabranjeni samo za vrijeme natjecanja (*IC*) (6,84). Vjeruje se da njihova kratkotrajna upotreba utječe pozitivno na sportsku izvedbu, dok dugotrajna upotreba zbog specifičnih nuspojava negativno utječe na sportsku izvedbu. Razlozi za korištenje glukokortikoida kao dopinga su: 1) povećana dostupnost metaboličkih supstrata za proizvodnju energije u mišićima, 2) održavanje integriteta i reaktivnosti krvnih žila za vrijeme napora, 3) sprječavanje pretjerane reaktivnosti organizama na oštećenja nastala za vrijeme tjelovježbe (protuupalno i imunosupresivno djelovanje), 4) priprema organizma za sljedeći napor, 5) analgetski učinci, 6) smanjeni osjećaj umora i povećan osjećaj zadovoljstva (82,84). Intenzivan fizički napor za ljudski organizam predstavlja stresno stanje te se potiče aktivacija evolucijske reakcije „bori se ili bježi, praćene sekrecijom

katekolamina, hormona rasta i kortizola. Zajedničko djelovanje ovih hormona osigurava veću dostupnost energije mišićima i mozgu, preko pojačane lipolize i porasta koncentracije slobodnih masnih kiselina te pojačane glikogenolize i glukoneogeneze u jetrima i porasta koncentracije glukoze u krvi (82). S druge strane dugotrajna visoka koncentracija kortizola je praćena s: 1) inzulinskom rezistencijom, 2) arterijskom hipertenzijom, 3) ubrzanom aterosklerozom, 4) osteoporozom, 5) fenotipskom slikom Cushingovog sindroma sa crvenilom lica, ljubičastim strijama, centripetalnom pretilošću, vratnom grbom (buffalo hump) (82,83).

5.2.1. Primjena glukokortikoida u sportu bez mogućnosti sankcija

Glukokortikoidi su tvari koje se nalaze na popisu zabranjenih tvari, međutim primjena je zabranjena samo na natjecanjima (4). U ovom slučaju je uz zabranjenu tvar propisano i da je zabranjena samo ukoliko je primijenjena sistemno, odnosno oralnim, intramuskularnim, intravenskim ili rektalnim putem (84,85). Sistemna primjena kortikosteroida je dozvoljena na natjecanjima, u slučaju odobrenog terapijskog izuzeća (*TUE*, engl. „*therapeutic use exemption*“), odnosno samo u onda kada postoji adekvatna medicinska indikacija (84,86). S druge strane lokalna primjena, odnosno intraartikularna, inhalacijska, intranazalna ili topikalna primjena kortikosteroida je prvotno bila dozvoljena na natjecanjima svim sportašima, a kasnije je uvedeno da je primjena dozvoljena samo uz ispunjavanje skraćenog *TUE* upitnika na internetskim stranicama (*ATUE*, engl. „*abbreviated therapeutic use exemption*“) i odobrenje medicinskog povjerenstva.(84) Početak primjene ovakvog sistema je zahtijevao veliki broj analiza te su se često zahtjevi za *ATUE* razmatrali nakon što je natjecanje završilo i sportaš je već primio određenu terapiju, što bih u slučaju negativnog odgovora komisije na *ATUE* zahtjev značilo sankcije za pojedinca i njegov tim (84).

5.2.2. Glukokortikoidi koji se koriste za doping i njihova detekcija

Glukokortikoidi koji su prisutni u svijetu sporta se mogu podijeliti u dvije osnovne skupine: 1) sintetski glukokortikoidi, odnosno farmaceutski proizvedeni derivati kortizola sa sličnom biološkom aktivnošću i 2) pseudo-endogeni glukokortikoidi, odnosno kortizol koji je egzogenim putem unesen u tijelo (85). Glavni metaboliti koji se analiziraju u uzorcima urina su budesonid i trimacinolon, a povezanost njihove

koncentracije u urinu i sistemno ili lokalno primijenjenog glukokortikoida još nije utvrđena (84). Sintetski glukokortikoidi se dokazuju u uzorcima urina primarno *LC-MS* metodom te alternativno *GS-MS* metodom, a pseudo-endogeni glukokortikoidi se, primarno dokazuju *LC-MS IRMS* metodom (84,85). Upotreba glukokortikoida u terapiji medicinskih stanja, zabrana primjene samo na natjecanju, dozvola za sistemnu primjenu uz *TUE*, dozvola za lokalnu primjenu uz *ATUE* te nepostojanje točne korelacije između načina primjene i doze sa koncentracijom metabolita u urinu, predstavljaju izazov u antidopinškoj borbi. *WADA* je postavila granicu koncentracije za sintetske glukokortikoide u urinu od 30 ng/mL, a smatra se da je koncentracija iznad postavljene granice povezana za sistemnom primjenom glukokortikoida dok je niža koncentracija povezana s lokalnom primjenom (84). Ograničenje ove metode screeninga je upravo u tome što nije nedvosmisleno dokazana korelacija između načina primjene i koncentracije metabolita u urinu. Iako *WADA* ne preporuča davanje intraartikularnih injekcija manje od 72 sata prije natjecanja, primjena ovakve injekcije uz adekvatan *ATUE* može rezultirati koncentracijom glukokortikoida u uzorku urina iznad 30ng/mL (84). Glukokortikoidi su jedni od najprimjenjivanih lijekova u sportskoj populaciji te uz tanku granicu između dopinga i adekvatne medicinske primjene, predstavljali su u povijesti, ali će predstavljati i u budućnosti, veliki izazov u borbi protiv dopinga.

6. Zaključak

Težnja za uspjehom je ono što pokreće svakog sportaša, a kada sav uloženi trud i odricanje nisu dovoljni za postizanje željenog cilja, često se okrenu doping. Različite sportske discipline imaju različite zahtjeve za ljudsko tijelo te posljedično postoje i različite vrste dopinga. AAS su jedna od prvih tvari koja se primjenjivala u modernom doping, a i danas, bez obzira na prisutne metode detekcije su najčešće korištene supstance. Povećanje mišićne mase i bezmasne mase tijela, povećanje mišićne snage, povećana koncentracija eritrocita su učinci koji doprinose boljoj sportskoj izvedbi. Ipak, upotreba AAS je praćena brojnim nuspojavama vidljivima kroz promijene fizičkog izgleda, u funkciji reproduktivnog sustava i jetre, itd. Kako bih se zaštitilo zdravlje sportaša, te kako bi se osigurale vrijednosti sporta, razvijene su brojne metode detekcije AAS. Danas su najčešće korištene metode tekućinske kromatografije i *T/E* probira kroz *ABP*, ali i brojne druge kojima se nastoje otkriti nove molekule AAS. *WADA*-ina želja za osiguranjem čistog sporta je konstantna borba sa sportašima koji žele pobijediti i utrka s konstantnim razvojem novih nedetektabilnih molekula. U toj utrci, *WADA* je stalno u malom zaostatku i stoga je budućnost antidopinške kontrole u indirektnim metodama koje će dokazivati utjecaj tvari na organizam, a ne samu strukturu tvari.

Moderno pitanje sporta je definicija ženskog spola, odnosno koje se osobe smiju natjecati u ženskim kategorijama. Postavljena granica za androgene hormone za ženske kategorije nastoji osigurati ravnopravnost u natjecanjima za sve sudionice. Međutim, veća učestalost hiperandrogenizma (i *PCOS*-a te *DSD*) u sportašica nego u općoj populaciji, dovodi u pitanje mogućnost postavljanja istih parametara za žene opće populacije i sportašice. Uz to postoje brojni etički problemi u postavljanju točne definicije ženskog spola u današnjem društvu. Hiperandrogenizam u sportašica je nešto što u budućnosti treba detaljnije istražiti te nešto što će biti predmet brojnih rasprava u sportu.

Glukokortikoidi su važna skupina steroida u doping, zbog svoje upotrebe u brojnim medicinskim indikacijama. Koriste se sistemno i lokalno te imaju dokazani beneficirajući učinak ukoliko se primjenjuju *IC*. Široki spektar moguće primjene i postojanje raznih farmakoloških pripravaka otežava razvoj

nedvosmislenih metoda detekcije, koje bi razlikovale dozvoljenu od nedozvoljene primjene, što je definitivno nešto što se u budućnosti treba promijeniti.

7. Zahvale

Posebno se zahvaljujem se prof.dr.sc Ozrenu Jakšiću na pruženoj pomoći, konstruktivnim kritikama i savjetima, iskazanom strpljenju i susretljivosti iznimno važnim za izradu ovog rada.

Hvala roditeljima na stalnoj podršci i strpljenju bez kojih moj uspjeh ne bih bio moguć te hvala dečku koji je bio čvrsti oslonac u ovom razdoblju.

I na kraju, hvala svim prijateljima i članovima obitelji koji su mi bili podrška kroz ovaj životni period, posebice onda kada je to bilo najpotrebnije.

8. Literatura

1. Andren-Sandberg A. The history of doping and antidoping: A systematic collection of published scientific literature [Internet]. Karolinska Institute. 2016.[pristupljeno 10.02.2020.] str. 1–136.
Dostupno na: <https://www.rf.se/globalassets/riksidrottsforbundet-rf-antidoping/dokument/forskning-och-statistik/the-anti-doping-library-anti-doping-history.pdf>
2. Swayne LE, Dodds M. Doping. In: Encyclopedia of Sports Management and Marketing - Google Books [Internet]. SAGE Publications; 2011 [pristupljeno 01.06.2020.]. str. 406–8. Dostupno na: <https://books.google.hr/books?id=TjDiwwaN5VsC&pg=PA406&lpg=PA406&dq=doping+etymology&source=bl&ots=x5q9ORdLc5&sig=ACfU3U0znOzqyx5bxsoF7YIISPIusTRD3Q&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwio1bGioeDpAhUlrXEKHWIDDPkQ6AEwEHoECAsQAQ#v=onepage&q=doping+etymology&f=false>
3. World Anti-Doping Agency. Anti-doping textbook [Internet]. 2019.[pristupljeno 20.04.2020]
Dostupno na: <https://adel.wada-ama.org/en/node/335/take>
4. Micheli L. World Anti-Doping Agency. Encyclopedia of Sports Medicine. 2015.
5. Muhl C, Dassen WRM, Kuipers H. Cardiac remodelling: concentric versus eccentric hypertrophy in strength and endurance athletes. Vol. 16, Netherlands Heart Journal. Bohn Stafleu van Loghum; 2008. str. 129–33.
6. World Anti-Doping Agency. Prohibited list. 2020.
7. Bermon S. Androgens and athletic performance of elite female athletes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2017;24(3):246–51.
8. Sottas PE. Prevalence of blood doping in the 2000's [Internet]. [pristupljeno 10.02.2019].
Dostupno na: https://www.wada-ama.org/sites/default/files/02_pierre-edouard-sottas_edited.pdf
9. Robinson N, Sottas P-E, Schumacher YO. The Athlete biological passport: How to personalize

- anti-doping testing across an athlete's career? In: *Medicine and sport science* [Internet]. 2017 [pristupljeno 22.12.2018.]. str. 107–18. Dostupno na:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28578329>
10. Botham KM, Mayes PA. Sinteza, prijenos i izlučivanje kolesterola. U: Lovrić J, Sertić J, editors. *Harperova ilustrirana biokemija*. 20. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 224–33.
 11. The biochemistry of steroids [Internet]. Pharmacology Education Partnership (PEP). 2016 [pristupljeno 05.06.2020]. Dostupno na: <https://sites.duke.edu/thepepproject/module-6-steroids-and-athletes-genes-work-overtime/content-background-the-biochemistry-of-steroids/>
 12. Norman AW. Steroid hormones. *Endothel Biomed*. 2003;(1997):1674–81.
 13. Kanayama G, Pope HG. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2018;[pristupljeno 10.02.2020.]464:4–13. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2017.02.039>
 14. Collomp K, Buisson C, Lasne F, Collomp R. DHEA, physical exercise and doping. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2015;[pristupljeno 11.02.2020.]145:206–12. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.005>
 15. Parr MK, Schänzer W. Detection of the misuse of steroids in doping control. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2010;[pristupljeno 11.02.2020.]121(3–5):528–37. Dostupno na:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2009.12.008>
 16. Holschbach MA, Handa RJ. Androgen action and stress. *Stress Neuroendocrinol Neurobiol*. 2017;2:227–35.
 17. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*. 2008;154(3):502–21.
 18. Rahnama CD, Crosnoe LE, Kim ED. Designer steroids - over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andrology* [Internet]. 2015 Mar 1

- [pristupljeno 01.06.2020.];3(2):150–5. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1111/andr.307>
19. Abusareeda W, Fragkaki A, Vonaparti A, Angelis Y, Tsivou M, Saad K, et al. Advances in the detection of designer steroids in anti-doping. *Bioanalysis*. 2014;6(6):881–96.
 20. Pozo OJ, De Brabanter N, Fabregat A, Segura J, Ventura R, Van Eenoo P, et al. Current status and bioanalytical challenges in the detection of unknown anabolic androgenic steroids in doping control analysis. *Bioanalysis*. 2013;5(21):2661–77.
 21. Panawala L, Between D. Difference between anabolism and catabolism. *Pediaa*. 2017.
 22. Schänzer W. Metabolism of anabolic androgenic steroids. *Clin Chem*. 1996;42(7):1001–20.
 23. Guyton AC, Hall JE. Reproductive and hormonal functions of the male (and function of the pineal gland). U: *Textbook of Medical Physiology*. 12. Saunders Elsevier; 2012. str. 973–86.
 24. Guyton AC, Hall JE. Adrenocortical hormones. U: *Textbook of Medical Physiology*. 12t. Saunders Elsevier; 2012. str. 921–37.
 25. Antoniou-Tsigkos A, Zapanti E, Ghizzoni L, Mastorakos G. Adrenal Androgens. U: Feingold K, Anawalt B, Boyce A, editors. *Endotext.org* [Internet]. South Dartmouth: MDText.com; 2000 [pristupljeno 01.06.2020.]. str. 858-884,822. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278929/>
 26. Hodgson TK, Braunstein GD. Physiological effects of androgens in women. *Androg Excess Disord Women*. 2007;49–62.
 27. Dhole B, Kumar A. Hypothalamic-pituitary-testicular axis. U: *Basics of Human Andrology*. Springer Singapore; 2017. str. 117–34.
 28. Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular disorders. U: *Williams Textbook of Endocrinology* [Internet]. Thirteenth. Elsevier Inc.; 2011.[pristupljeno 11.02.2020.] str. 688–777. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0324-5.00019-5>

29. Longcope C, Kato T, Horton R. Conversion of blood androgens to estrogens in normal adult men and women. *J Clin Invest.* 1969;48(12):2191–201.
30. Hartgens F. Effects of androgenic-anabolic steroids in athletes. *Sport Med.* 2014;34(November):513–54.
31. Stárka L. Epitestosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2003;87(1):27–34.
32. Nieschlag E, Vorona E. Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord.* 2015;16(3):199–211.
33. Adrenocortical hormone regulation [Internet]. *Pathway medicine.* [pristupljeno 21.01.2020.]. Dostupno na: <http://www.pathwaymedicine.org/Adrenocortical-Hormone-Regulation>
34. Wang C, Swerdloff RS. Androgen replacement therapy. *Ann Med.* 1997;29(5):365–70.
35. Sagoe D, McVeigh J, Bjørnebekk A, Essilfie M-S, Andreassen CS, Pallesen S. Polypharmacy among anabolic-androgenic steroid users: a descriptive metasynthesis. *Subst Abuse Treat Prev Policy* [Internet]. 2015 Dec 15 [pristupljeno 11.02.2020.];10(1):12. Dostupno na: <https://substanceabusepolicy.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13011-015-0006-5>
36. Frati P, Busardo F, Cipolloni L, Dominicis E, Fineschi V. Anabolic androgenic steroid (AAS) related deaths: autoptotic, histopathological and toxicological findings. *Curr Neuropharmacol.* 2014;13(1):146–59.
37. Bhasin S, Storer TW, Berman N, Callegari C, Clevenger B, Phillips J, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med.* 1996;335:1–7.
38. Helmenstine AM. Chemical composition of the human body [Internet]. *ThoughtCo.* 2019 [pristupljeno 29.05.2020.]. Dostupno na: <https://www.thoughtco.com/chemical-composition-of-the-human-body-603995>

39. Pupim LB, Martin CJ, Ikizler TA. Assessment of protein and energy nutritional status. U: Nutritional Management of Renal Disease. Elsevier Inc.; 2013. str. 137–58.
40. Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular strength , body composition and health responses to the ese of testosterone enanthate : A double blind study. J Sci Med Sport. 1999;2(4):341–55.
41. Forbes GB, Porta CR, Herr BE, Griggs RC. Sequence of changes in body composition induced by testosterone and reversal of changes after drug is stopped. JAMA [Internet]. 1992 Jan 15 [pristupljeno 28.01.2020.];267(3):397–9. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727963>
42. DiGiorgio L, Sadeghi-Nejad H. Off label therapies for testosterone replacement. Vol. 5, Translational Andrology and Urology. AME Publishing Company; 2016. str. 844–9.
43. Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, Wang C, Bhasin S, Matsumoto AM, et al. Testosterone treatment and sexual function in older men with low testosterone levels. J Clin Endocrinol Metab. 2016 Aug 1;101(8):3096–104.
44. Allan CA, Forbes EA, Strauss BJG, McLachlan RI. Testosterone therapy increases sexual desire in ageing men with low-normal testosterone levels and symptoms of androgen deficiency. Int J Impot Res. 2008 Jul 5;20(4):396–401.
45. Melehan KL, Hoyos CM, Yee BJ, Wong KK, Buchanan PR, Grunstein RR, et al. Increased sexual desire with exogenous testosterone administration in men with obstructive sleep apnea: A randomized placebo-controlled study. Andrology. 2016 Jan 1;4(1):55–61.
46. Dusek T. Influence of High Intensity Training on Menstrual Cycle Disorders in Athletes - PubMed. Croat Med J [Internet]. 2001 Feb [pristupljeno 02.06.2020.];42(1):79–82. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11172662/>
47. Pauli SA, Berga SL. Athletic amenorrhea: Energy deficit or psychogenic challenge. U: Annals of the New York Academy of Sciences. Blackwell Publishing Inc.; 2010. str. 33–8.

48. Roupas N, Georgopoulos N. Menstrual function in sports. *Hormones* [Internet]. 2011 Apr 15 [pristupljeno 02.06.2020.];10(2):104–16. Dostupno na: <http://www.hormones.gr/722/article/menstrual-function-in-sports.html>
49. Gudmundsdottir SL. Physical activity and fertility in women: the North-Trondelag Health Study. *Hum Reprod* [Internet]. 2009 Oct 3 [pristupljeno 02.06.2020.];24(12):3196–204. Dostupno na: <https://sci-hub.tw/10.1093/humrep/dep337>
50. De Souza MJ, Toombs RJ, Scheid JL, O'Donnell E, West SL, Williams NI. High Prevalence of Subtle and Severe Menstrual Disturbances in Exercising Women: Confirmation Using Daily Hormone Measures . *Hum Reprod* [Internet]. 2010 Feb [pristupljeno 02.06.2020.];25(2):491–503. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19945961/>
51. Van Eenoo P, Delbeke FT. Metabolism and excretion of anabolic steroids in doping control-New steroids and new insights. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;101(4–5):161–78.
52. Torres-Calleja J, González-Unzaga M, DeCelis-Carrillo R, Calzada-Sánchez L, Pedrón N. Effect of androgenic anabolic steroids on sperm quality and serum hormone levels in adult male bodybuilders. *Life Sci*. 2001 Mar 2;68(15):1769–74.
53. Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril*. 1989;52(6):1041–7.
54. Tan RS, Scally MC. Anabolic steroid-induced hypogonadism - Towards a unified hypothesis of anabolic steroid action. *Med Hypotheses* [Internet]. 2009 Jun [pristupljeno 02.06.2020.];72(6):723–8. Dostupno na: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306987709000528>
55. Jarow JP, Lipshultz LI. Anabolic steroid-induced hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Sports Med* [Internet]. 1990 Jul 23 [pristupljeo 02.06.2020.];18(4):429–31. Dostupno na: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/036354659001800417>

56. Armstrong JM, Avant RA, Charchenko CM, Westerman ME, Ziegelmann MJ, Miest TS, et al. Impact of anabolic androgenic steroids on sexual function. *Transl Androl Urol*. 2018 Jun 1;7(3):483–9.
57. Duntas LH, Popovic V. Hormones as doping in sports. *Endocrine*. 2013;43(2):303–13.
58. Matsumoto AM, Bremner WJ. Testicular Disorders. U: *Williams Textbook of Endocrinology* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011 [pristupljeno 28.01.2020.]. str. 688–777. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-0324-5.00019-5>
59. Robinson N, Sottas PE, Schumacher YO. The Athlete biological passport: How to personalize anti-doping testing across an athlete’s career? *Med Sport Sci*. 2017;62:107–18.
60. World Anti-Doping Agency. Athlete’s biological passport - Steroidal module [Internet]. [pristupljeno 28.05.2020.]. Dostupno na: <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/athlete-biological-passport-steroidal-module>
61. National Center for Biotechnology Information. 5alpha-Androstane-3beta,17beta-diol | C19H32O2 [Internet]. PubChem Database. [pristupljeno 02.06.2020.]. Dostupno na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5alpha-Androstane-3beta_17beta-diol
62. National Center for Biotechnology Information. 5beta-Androstane-3alpha,17beta-diol | C19H32O2 [Internet]. PubChem Database. [pristupljeno 02.06.2020.]. Dostupno na: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5beta-Androstane-3alpha_17beta-diol#section=Metabolite-Description
63. INADO. Policy for Long Term Sample Storage and Targeted Deterrence. [pristupljeno 05.10.2019.]; Dostupno na: http://www.inado.org/fileadmin/user_upload/member-docs/iNADO_Resources/Policy_for_Long_Term_Sample_Storage_and_Targeted_Deterrence.pdf
64. Pavitt M. IOC guidelines on transgender athlete eligibility remain in place for Tokyo 2020 [Internet]. [pristupljeno 02.06.2020.]. Dostupno na:

<https://www.insidethegames.biz/articles/1091417/ioc-guidelines-transgender-tokyo-2020>

65. Ritz M, Ljungqvist A, Budgett R. The regulations about eligibility for women with hyperandrogenism to compete in women 0 s category are well founded . A rebuttal to the conclusions by Authors ' response to letter by Ritzen et al . Clin Endocrinol (Oxf). 2015;82:307–11.
66. Bennett A, Fraser HL, Nater H, Barrister EC. Arbitral award delivered by the Court of Arbitration for Sport.
67. Wisse B, Conaway B. Testosterone [Internet]. Allina health. [pristupljeno 29.05.2020.]. Dostupna: <https://account.allinahealth.org/library/content/1/3707>
68. Bermon S, Ritzén M, Hirschberg AL, Murray TH. Are the new policies on hyperandrogenism in elite female athletes really out of bounds? Response to “Out of bounds? A critique of the new policies on hyperandrogenism in elite female athletes.” Am J Bioeth. 2013;13(5):63–5.
69. Bermon S, Vilain E, Fénichel P, Ritzén M. Women with hyperandrogenism in elite sports : Scientific and ethical rationales for regulating. J Clin endocrinology Metab. 2015;(February):2014–6.
70. Hagmar M, Berglund B, Brismar K, Hirschberg AL. Hyperandrogenism may explain reproductive dysfunction in olympic athletes. Med Sci Sports Exerc. 2009;41(6):1241–8.
71. Sonksen P, Ferguson-smith MA, Bavington LD, Holt RIG, Cowan DA, Catlin DH, et al. Medical and ethical concerns regarding women with hyperandrogenism and elite sport. J Clin endocrinology Metab. 2015;100(March):825–7.
72. Healy ML, Gibney J, Pentecost C, Wheeler MJ, Sonksen PH. Endocrine profiles in 693 elite athletes in the postcompetition setting. Clin Endocrinol (Oxf). 2014;81(2):294–305.
73. Du X, Zhang X, Li Y, Han Y. 46,XY female sex reversal syndrome with bilateral gonadoblastoma

- and dysgerminoma. *Exp Ther Med*. 2014;8(4):1102–4.
74. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). 46,XX testicular disorder of sex development [Internet]. NCATS Program. [pristupljeno 29.05.2020.]. Dostupno na: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/399/46-xx-gonadal-sex-reversal>
75. Arboleda VA, Sandberg DE, Vilain E. DSDs: Genetics, underlying pathologies and psychosexual differentiation. Vol. 10, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2014. str. 603–15.
76. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). 46,XX testicular disorder of sex development [Internet]. NCATS Program. [pristupljeno 29.05.2020.]. Dostupno na: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/399/46xx-testicular-disorder-of-sex-development>
77. Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD). 46, XY disorders of sexual development [Internet]. NCATS Program. [pristupljeno 29.05.2020.]. Dostupno na: <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8538/46-xy-disorders-of-sexual-development/cases/36862>
78. Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA. Consensus statement on management of intersex disorders. Vol. 91, *Archives of Disease in Childhood*. BMJ Publishing Group; 2006. str. 554–63.
79. Jordan-Young RM, Sönksen PH, Karkazis K. Sex, health, and athletes. *BMJ*. 2014;348(April):1–4.
80. Renfree MB, Chew KY, Shaw G. Sexual differentiation. *Sex Dev*. 2014;8(5):327–36.
81. Joel D. Genetic-gonadal-genitals sex (3G-sex) and the misconception of brain and gender, or, why 3G-males and 3G-females have intersex brain and intersex gender. *Biol Sex Differ* [Internet]. 2012 Dec 17 [pristupljeno 11.02.2020.];3(1):27. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23244600>

82. Duclos M. Glucocorticoids: A doping agent? *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2010;[pristupljeno 10.02.2020.]39(1):107–26. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ecl.2009.10.001>
83. Society of endocrinology. Adrenocorticotrophic hormones [Internet]. You and your hormones. 2019 [pristupljeno 07.02.2020.]. Dostupno na: <https://www.yourhormones.info/hormones/adrenocorticotrophic-hormone/>
84. Fitch K. Glucocorticoids at the Olympic Games: State-of-the-art review. *Br J Sports Med*. 2016;50(20).
85. de la Torre X, Curcio D, Colamonici C, Molaioni F, Cilia M, Botrè F. Development and validation of a GC-C-IRMS method for the confirmation analysis of pseudo-endogenous glucocorticoids in doping control. *Drug Test Anal*. 2015;7(11–12):1071–8.
86. World Anti-Doping Agency. Therapeutic use exemptions [Internet]. [pristupljeno 07.02.2020.]. Dostupno na: <https://www.wada-ama.org/en/what-we-do/science-medical/therapeutic-use-exemptions>

9. Životopis

Dora Dragčević rođena je u Zagrebu 6.3.1996. godine gdje je završila osnovnu školu. Srednjoškolsko obrazovanje je stekla u XV. gimnaziji u Zagrebu. Akademске godine 2014./2015. je upisala studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila je demonstrator na katedri za Fiziku i biofiziku u akademskim godinama 2015./2016., 2016./2017., i 2017./2018. te na katedri Temelji neuroznanosti u akademskim. godinama 2016./2017., 2017./2018., i 2018./2019.

Završila je ljetnu školu interne medicine, punog naziva: „*Internal medicine - course II; cardiology, neurology, oncology, respiratory and infectious diseases*“, u kolovozu 2018. godine na Medicinskom fakultetu u Kopenhagenu u Danskoj (*Faculty of health and medical sciences, Copenhagen, Denmark*). U kolovozu 2019. godine bila je na studentskoj razmjeni na odjelu intenzivne skrbi i reanimatologije u Besançonu u Francuskoj (*Réanimation médicale, Centre hospitalier régional universitaire Minjoz, Besançon*). U rujnu 2019. godine sudjelovala je u Ljetnoj školi otočne medicine: „*Što ako moj prvi posao bude na otoku?*“, na Otoku Šolti u organizaciji profesora Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Tijekom studija bila je uključena u aktivnosti međunarodne udruge studenata medicine (*CroMSIC*) vezanima uz mentalno zdravlje mladih i prevenciju pušenja tijekom 2016., 2017., i 2018. godine. Za akademsku godinu 2014./2015. joj je dodijeljena Dekanova nagrada za postignuti uspjeh. U akademskoj godini 2015./2016. primala je Stipendiju Sveučilišta u Zagrebu za izvrsnost, dok od akademske godine 2016./2017. prima stipendiju Grada Zagreba za izvrsnost.

Treniranje badmintona započela je u osnovnoj školi, te nastavila kroz srednjoškolsko i fakultetsko obrazovanje. Tijekom studija je, na Sveučilišnim prvenstvima, osvojila brojna odličja za Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Kao članica reprezentacije Sveučilišta u Zagrebu sudjelovala je na Europskim sveučilišnim igrama 2016. godine u Zagrebu i 2018. godine u Coimbri u Portugalu. Za sportske uspjehe u akademskoj godini 2017./2018. je, zajedno kolegicom s Učiteljskog fakulteta, dobila Priznanje rektora za najbolju žensku ekipu Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivno se služi engleskim jezikom čije znanje je potvrdila polaganjem ispita *Certificate in advance english* (CAE), i francuskim jezikom za koji je položila ispit *Diplôme d'études en langue française (DEL F) B1*.