

PUBLICATIES ROND HET JAAR 2000 mbt Hormonen, Glycolyse

Steroidengebruik; gezondheidsrisico's op lange termijn.

In de V.S. zijn C. Yesalis en J. Wright een groep van ongeveer 200 proefpersonen aan het samenstellen van American football spelers en powerlifters die allemaal in de jaren '70 aan wedstrijden deelnamen en daarbij anabole steroïden gebruik¹.

De korte termijn effecten van steroïdengebruik zijn goed gedocumenteerd, t.w. veranderingen van de concentraties van leverenzymen en bloedlipiden, vermindering van de spermaproductie. Lange termijneffecten zoals lever en hartproblemen zijn minder duidelijk in verband gebracht met het gebruik van a.s. Duidelijke onderbouwde gevallen van leverstoornissen betreffen steeds patiënten die voor langere perioden behandeld zijn met hogere doses van aan koolstofatoom 17 gealkyleerde steroïden. Voor de lange termijn onderzoeken richt men zich nu meer en meer op het functioneren van de lever en endocriene klieren (met name de hypofyse), alsmede op de geestelijke gezondheid en sociaal functioneren van de proefpersonen. Volgens de recente onderzoeken zullen bij deze functies van voormalig a.s. gebruikers afwijkingen gevonden gaan worden. De bekende doping onderzoeker, J. Wright, uit de Verenigde Staten stelt dat het argument alleen dat a.s. gebruik mogelijk nadelige gevolgen heeft is nooit sterk genoeg is. Op de vraag of a.s. werken zullen we volgens hem ook geen duidelijk antwoord krijgen, belangrijk is het te bewijzen wat a.s. doen op termijn van 10 of 15 jaar. Sommige sportmensen winnen aan lichaamsmassa terwijl anderen slechts kleine (uiterlijke) veranderingen ondergaan. Voor de sporters is het anti-catabolische effect van de steroïden zeker zo belangrijk als een eventuele toename van het lichaamsgewicht. Wil een stof zijn werkzaamheid doen gelden, zegt Wright, dan moet er eerst sprake zijn van een negatieve stikstofbalans. Daarom zijn de meeste proeven met ratten zinloos omdat ratten hun hele leven groeien (positieve stikstofbalans). Hetzelfde geldt voor beginnende atleten, zij trainen domweg (jaren lang?) niet hard genoeg om een negatieve stikstofbalans te krijgen.

T. Leenders

Groeihormoon: effecten bij sportbeoefening.

Het somatotroop hormoon (STH) of groeihormoon (GH) is een lichaamseigen anabool werkend hormoon dat zijn opbouwende werking uitoefent op vrijwel alle lichaamsweefsels (niet b.v. hersenen- en oog-weefsel). Het STH speelt een rol bij spiergroei. Er is nog geen wetenschappelijk onderzoek dat een verbetering van de sportprestatie aantoonde door het gebruik van STH danwel door de endogene productie hiervan te stimuleren. Wel poogt men door het gebruik van aminozuren de eigen aanmaak van het STH op te krikken. Te verwachten is dat het misbruik van het STH en van medicijnen die de eigen productie van het hormoon door de hypofyse stimuleren toe blijft nemen.²

Groeihormoon

Het GH is een polypeptide bestaande uit 191 aminozuren, dat in de hypofyse (hersenaanhangsel) wordt geproduceerd en opgeslagen. De hypofyse bevat 5 tot 10 mg. De productie wordt beïnvloed door o.a. leeftijd en geslacht en wordt geschat op 0,4 tot 1,0 mg per dag bij volwassen mannen. De bloedspiegel staat in verhouding tot de productie en deze is groter bij vrouwen dan bij mannen. Ondanks een halfwaardetijd van slechts 17 à 45 minuten

(Shephard, Sidney 1975) heeft Het STH toch een duidelijke invloed die voortduurt tot lang na de eigenlijke aanwezigheid. De hypofyse wordt aangezet tot produktie door het z.g. Growth Hormone Releasing Hormone (GHRH) waarvan de invloed met het toenemen van de leeftijd afneemt door een verminderde gevoeligheid van de hypofyse voor dit hormoon.

Groeihormoon produktie

De GH produktie varieert reeds aanzienlijk gedurende één dag, de grootste afgifte door de hypofyse vindt plaats één tot anderhalf uur na het slapen gaan. Diverse hormonen hebben een stimulerende invloed. Behalve voor het reeds genoemde GHRH geldt dit ook voor b.v. glucagon, vasopressine en oestrogenen. De "remmers" zijn b.v. progesteron en de glucocorticoiden. Testosteron lijkt geen invloed uit te oefenen op de aanmaak van het GH. De toediening van testosteron bij 8 vrouwen gaf geen verandering in hun GH-waarden bij de standaard argininetest (Merimee 1969). Een hele reeks van stoffen oefenen wel invloed uit op de GH-produktie waaronder adrenaline, clonidine, levodopa, bromocriptine en propranolol als stimulanten en b.v. isopreterenol en morfine als remmers. (Daugheday 1985, Merimee 1979, Refetoff 1979, Reichlin 1985).

Bekend zijn tegenwoordig de aminozuren die inderdaad de release van GH stimuleren, ook bij oraal gebruik (Besset et al. 1982, Isidori et al. 1981). Isidori gaf aan de GH bloedspiegel met een factor 7 steeg na inname van 1,2 gram L-Arginine en 1,2 gram L-Lysine bij 15 mannelijke proefpersonen tussen de 15 en 20 jaar oud. Bij een ander onderzoek kregen 5 mannelijke proefpersonen (20-35 jr.) 250 milligram/kg lichaamsgewicht Arginine-aspartaat verdeeld over drie doses per dag. Dit resulteerde in een 60% verhoging van de GH afgifte tijdens de slaap terwijl de afgifte overdag niet veranderde. Bij een controlegroep die placebo's kreeg werd een dergelijke verhoging niet waargenomen (Besset et al. 1982).

De invloed van training

Alle stress, geestelijk en lichamelijk kan een verhoogde afgifte van het GH veroorzaken. Bij actieve sporters blijkt dit door hun enorme activiteit inderdaad het geval te zijn (Walsh et al. 1974). De soort training houdt duidelijk verband met de invloed op de GH produktie. Interval arbeid heeft een groter effect dan continue arbeid, b.v. krachtraining versus duurtraining. Bij van Helder et al. 1984 gaf een gewichtstraining met hoge intensiteit en weinig herhalingen een GH verhoging terwijl dezelfde oefenstof met een lagere belasting en meerdere herhalingen geen effect sorteerde. Toch geeft ook een duurtraining van 20 minuten met een intensiteit van 75 tot 90% van de VO₂-max een duidelijke respons die groter is dan het effect van slaap, arginine of levodopa (Sutton en Lazarus 1976). Intensieve arbeid veroorzaakt een snelle verhoging van de GH spiegel maar bij duurarbeid zet de reactie langzaam in en neemt geleidelijk weer af. De release van het GH door training wordt verder beïnvloed door factoren als conditie, jaren van training, lichaamssamenstelling en medicijngebruik. Dit alles vergemakkelijkt het onderzoek uiteraard niet zodat ook het trekken van conclusies niet meevalt. Er zijn voldoende studies bekend waarin men géén relatie kon leggen tussen GH afgifte en training.

Stofwisseling

Lange tijd werd aangenomen dat het GH enkel tot taak had de lengtegroei bij kinderen te stimuleren. Nu is vast komen te staan dat het hormoon ook belangrijke taken vervult in het algemeen functioneren van het lichaam, ook na het sluiten van de epifysaire schijven, dus wanneer de lengtegroei voltooid is. Onder invloed van het GH worden meer vetzuren gemobiliseerd en verbrand en blijft eiwit aldus gespaard voor andere, waarschijnlijk anabole,

processen in het lichaam. Zestig minuten oefening leverde bij ratten een verhoogde mobilisatie van vetzuren op terwijl bij ratten waarbij van te voren de hypofyse was verwijderd niets gebeurde (Federspil et al. 1975).

De totale dagelijkse insulineproductie wordt door het GH opgevoerd, waarbij een voortdurende hoge GH-spiegel vaak leidt tot suikerziekte. Uiteindelijk leidt een aandoening als b.v. acromegalie³ ook tot suikerziekte en/of spierzwakte vermoeidheid en verhoogde sterftkans. De enorme spieraanwas bij de acromegalie-patiënt bestaat voor een groot deel uit collageen weefsel.

Groei

De werking van het GH hangt nauw samen met de somatomedinen, een groep sterk groeibevorderende polypeptiden, waarvan de werkzaamste het somatomedine-C is. Deze somatomedinen worden onder invloed van het GH in de lever gesynthetiseerd en bevorderen de opname van de cel van aminozuren en glucose en tevens de synthese van eiwit en glycogeen. Sommige onderzoekers menen dat het catabolisme dat inzet bij het ouder worden het gevolg is van een verminderde somatomedineproductie onder invloed van de eveneens teruglopende GH spiegel. Oestrogenen remmen de somatomedinen-productie wat bij vrouwen verantwoordelijk lijkt te zijn voor de relatief hoge GH-spiegel. Immers, een lage somatomedinen spiegel geeft aanleiding tot de produktie van GH (bio feedback).

Uit proeven met ratten is gebleken dat eventueel ontstane grotere spieren door de invloed van GH geen grotere kracht leverden. Door dit "body building" effect nam het prestatie vermogen per kg lichaamsgewicht zelf af! Een mogelijke verklaring is dat de hypertrofie geen contractiel weefsel opleverde, of dat de neuromusculaire transmissie achterbleef. Het betrof hier wel ratten die na verwijdering van de hypofyse GH toegediend kregen en geen training ondergingen!

Groeihormoongebruik door sporters

Door de uitgebreide controles op de bekende dopingstoffen, waaronder de anabolica, is de neiging bij vele sportmensen groot over te gaan tot het gebruik van andere anabool werkende stoffen zoals het GH. Er zijn aanwijzingen van gebruik van GH door American football spelers (Todd 1983) en bodybuilders (Chinery 1984, Goldberg 1984, Taylor 1982), en al tijdens de wk atletiek in Helsinki in 1983 vond men bewijzen van GH gebruik. Behalve direct gebruik worden ook diverse stoffen aangewend met de bedoeling de endogene produktie van GH te bevorderen. Tot voor kort was er alleen maar het humane somatotroop hormoon, in beperkte hoeveelheden, verkrijgbaar dat gewonnen werd uit de hypofysen van overledenen. De genetechnologie heeft het mogelijk gemaakt dat pure synthetische vormen op de markt zijn gekomen waardoor het aanbod nu groot is. Vele van deze produkten leiden echter toch nog tot de vorming van antilichamen waarvan men vreest dat zij ook overgaan tot vernietiging van het eigen GH!

Tot nu toe spreken de berichten over de "winst" na gebruik van GH elkaar tegen. Zij variëren van sensationeel tot helemaal geen effect. De beoordeling wordt bemoeilijk doordat ofwel feitelijk geen GH gebruikt maar een injecteerbare vorm van een of andere steroïde ofwel dat men het gebruik combineert met steroïden. Het enige dat tot nu toe aangetoond is zijn acromegalie verschijnselen (Chinery 1984, Todd 1984, Taylor 1982). Training blijft de enige bewezen methode om de prestatie te verbeteren.

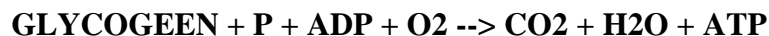
T.Leenders

GLYCOLYSE

De energie voor spierarbeid komt uit een aantal chemische processen. Voor zeer kortdurende explosieve acties voldoet de omzetting van het in de spier aanwezige ATP (Adenine Tri Fosfaat) naar ADP (het di-fosfaat) een een fosfor atoom. Het losweken van het fosforatoom levert energie die in de spiercel omgezet wordt in mechanische energie, de contractie. De voorraad ATP is echter beperkt en verzorgt slechts onze acties tot een duur van zo'n 7 seconden. Het verbruikte ATP wordt direct weer opgebouwd en hier zijn diverse processen voor beschikbaar. Voor intensieve arbeid tot ongeveer 20 seconden is er de omzetting van het creatine-fosfaat, hierna is het de anaerobe glycolyse die de hoofdrol speelt. *Anaerobe glycolyse* betekent omzetting van het in de spieren aanwezige glycogeen¹ zonder dat daarbij zuurstof nodig is. Behalve dat opbouw van ATP bereikt wordt ontstaat er echter ook het bekende melkzuur:



Met de energie uit het glycogeen wordt dus het fosforatoom weer aan het ADP "geplakt". De prijs die wij betalen is de verzuring, kijk eens naar de finish van een 400 meter loper (45 á 50 seconden)! Naast de ophoping van het melkzuur gaan we uiteraard een zuurstofschuld aan maar dit proces levert sneller energie dan de directe verbranding van glycogeen. Behalve de anaerobe glycolyse is er dus ook de aerobe glycolyse, de omzetting van glycogeen met behulp van zuurstof:



Het kooldioxide en water worden eenvoudig uitgeademd.

Bij intensieve arbeid wordt de glycogeen voorraad in ons lichaam in 1 tot 2 uur opgebruikt. Bij echte duurprestaties is ons lichaam dus steeds meer aangewezen op aerobe processen. Uiteindelijk is het de verbranding van vrije vetzuren wat de hoofdrol speelt.

T.leenders

NORADRENALINE

Noradrenaline (NorA) en het aanverwante adrenaline (A) worden de catecholaminen genoemd en zij worden aangemaakt in het bijniemerg. De beide stoffen worden dan als hormonen beschouwd. Het bijniemerg scheidt NorA en A af in de verhouding 1:4. Bij prooidieren in de natuur wordt vooral veel A afgescheiden en bij jagende dieren naar verhouding meer NorA. In rust staat de afscheiding op een laag pitje maar in alarmsituatie's worden veel grotere hoeveelheden catecholaminen afgegeven aan de bloedbaan. Onder deze alarmsituatie's verstaan we iedere "stress" en prikkeling van buitenaf zoals pijn, koude enz. De catecholaminen zorgen voor het vrijmaken van energie uit de in het lichaam opgeslagen vetten en glycogeen (d.i. de vorm waarin glucose door het lichaam wordt opgeslagen). De catecholaminen spelen verder een belangrijke rol bij andere bekende tekenen van activiteit

¹ Glucose wordt in ons lichaam als glycogeen opgeslagen in de lever en spieren, gemiddeld is de totale voorraad ongeveer 800 gram.

zoals de hartslagfrequentie en bloeddruk. Hierbij is adrenaline stimulerend en noradrenaline de stof die hartslagfrequentie en bloeddruk vermindert. NorA veroorzaakt wel een grotere opname van zuurstof en werkt sterk bloeddrukverhogend.

Het grootste gedeelte van de aanvankelijk door het bijniermerg geproduceerde hoeveelheid NorA (80%) wordt omgezet naar A. De uiteindelijke werking van NorA en A wordt erg beïnvloedt door de concentratie van de catecholaminen en de onderlinge verhouding. De doelorganen hebben nl. receptoren die ontvankelijk zijn voor zowel A als NorA.

Catecholaminen als neurotransmitters

Het noradrenaline is tevens een zogenaamde chemische transmitterstof. Zie ook eerder in deze reeks Dopamine.

De basisstof voor de aanmaak van NorA en A is het aminozuur tyrosine. Is deze stof in onvoldoende mate aanwezig dan wordt tyrosine wordt uit phenylalanine gevormd. Als oppepper voor een wedstrijd wordt wel eens een capsule met zuivere tyrosine genomen, de vraag is of het effect kan hebben het lichaam meer tyrosine aan te bieden opdat er meer NorA en A geproduceerd wordt. In de praktijk lijkt dit voor sommigen te werken.

+)) ,

* Phenylalanine -> Tyrosine -> DOPA -> Dopamine -> NorA *

.)) -

Synthese van Noradrenaline bij de synaps;

De synaps is de naam voor de plaats waar twee zenuwuitlopers van verschillende zenuwcellen elkaar ontmoeten. Voor de overdracht van het (elektrische) signaal van de ene zenuwbaan naar de andere worden z.g. neurotransmitters gebruikt. Het signaal wordt langs chemische weg voortgezet, nl. de neurotransmitter overbrugt de afstand (de z.g. synaptische spleet) tussen de twee zenuwvezels. Daarna wordt het signaal weer als elektrisch actiepotentiaal voortgezet.

NorA is vooral een belangrijke neurotransmitter in het sympatische postganglion gedeelte van het centraal zenuwstelsel, hetgeen betekent dat NorA veel "target" organen van een stimulus voorziet. Ook bij aankomst van een actiepotentiaal bij een orgaan is namelijk op de scheiding tussen orgaan en zenuwuitloper sprake van een synaps.

Bij activiteit zoals training hangt de synthese van NorA af van o.a. de kracht van de spiercontracties, de totale hoeveelheid spierweefsel dat hierbij betrokken is en de frequentie van de stimulatie. Anaerobe arbeid van hoge intensiteit gaat samen met een grote productie van NorA. De lange termijn effecten van training op het catecholaminen metabolisme zijn nog onbekend. Er zijn aanwijzingen dat de NorA respons afzwakt als gevolg van langdurige aerobe alsmede anerobe training.

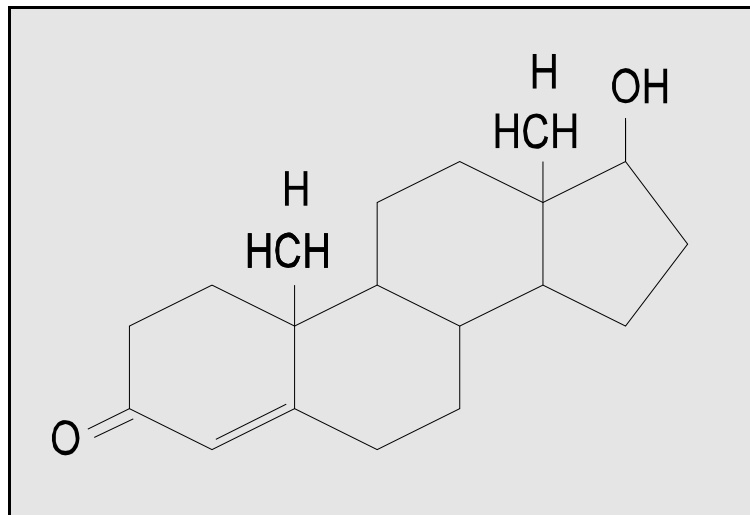
1) Lehmann, Keul 1986. Free plasma catecholamines, heart rates, lactate levels and oxygen uptake in competition weightlifters, cyclists and untrained control subjects. Int. J. of Sports Med. 7:18-21

TESTOSTERON

De steroidhormonen worden in ons lichaam geproduceerd door de bijnierschors en de mannelijke- en vrouwelijke- geslachtsorganen.

Het testosteron is zo'n steroidhormoon, het ontstaat uit cholesterol, de moederstof van alle steroidhormonen die in ons lichaam gevormd worden. Het cholesterol levert het kenmerkende steroid-skelet. In de tekening is de chemische structuur van testosteron met de kenmerkende vier koolstofringen weergegeven. Door chemische manipulaties aan dit molecuul worden stoffen gemaakt die we kennen onder de verzamelnaam; anabole steroiden. Deze stoffen hebben een grotere anabole werking dan het oorspronkelijke testosteron. Zij worden gebruikt bij algehele zwakte of ondervoeding, na zware operaties, bepaalde vormen van kanker of bloedarmoede etc.

Het misbuikt in de sport is een bekend probleem. Alle anabole steroiden hebben ook nog steeds in meer of mindere mate de oorspronkelijke androgene werking (de vorming van de secundaire geslachtskenmerken) van het testosteron.



Testosteron

Steroidhormonen dringen door de celmembranen van de doelwitcel en binden zich daar aan het aanwezige receptor-proteïne. Deze binding en het ontstaan van de hormoon-eiwit verbinding is een vereiste voor de hormoonwerking. Bij veel doelwitorganen wordt uit testosteron dihydrotestosteron gevormd, de eigenlijke werkzame stof.

Het testosteron is het mannelijke geslachtshormoon en veroorzaakt in de pubertijd de typische mannelijke kenmerken, zoals stemverandering, haargroei en toename van de lichaamsmassa. De productie in de teelballen is ongeveer 7 milligram per dag. Ook de bijnierschors produceert een kleine hoeveelheid, bij vrouwen is de productie daardoor ongeveer 0.5 mg per dag. Sinds 1986 is testosteron op de lijst "verboden middelen" van het Internationaal Olympisch Comité gezet. Dat is veel later dan de anabole steroiden omdat het testosteron zelf een lichaamseigen stof is. De methode die gebruikt wordt om iemand positief te verklaren op het gebruik van extra testosteron is omstreden maar geldt tot nu toe als afdoende. Men meet de hoeveelheid testosteron in verhouding tot het zogenaamde epitestosteron. De normale verhouding tussen de beiden stoffen ligt tussen 1:1 en 1:2 en groeit indien testosteron toegevoegd wordt omdat de absolute hoeveelheid epitestosteron ongeveer gelijk blijft. Als grens tussen positief en negatief werd lange tijd uitgegaan van de maximale verhouding 6. Er blijken echter vele factoren te zijn die van invloed zijn op de verhouding Ep/T, daarbij komt

dat de topsporter vaak zelf al een uitzondering op de regel is. Momenteel is het zo dat een verhouding groter dan 6 maar kleiner dan 10 niet meer direct tot het positief verklaren van de sporter leidt. Het gebruik van testosteron door vrouwen veroorzaakt ingrijpende veranderingen waarvan sommige niet reversibel zoals stemverandering en clitorisvergroting. De T-concentratie wordt in ons lichaam netjes op pijl gehouden door een feedback mechanisme. De hypofyse hormonen FSH (follikel stimulerend hormoon, de naam geeft de werking bij de vrouw aan) en ICSH (interstitiële cellen stimulerend hormoon, dit zijn de testosteron producerende cellen in de testis) stimuleren de productie van testosteron. Als de hypofyse een hogere T-concentratie signaleert dan worden minder FSH en ICSH aan de bloedstroom afgegeven. Een lage T-concentratie beïnvloed het systeem op de omgekeerde manier. Na afgifte aan de bloedstroom wordt testosteron op verschillende manieren gebonden om transport te vergemakkelijken. Slecht 1% wordt als vrije testosteron vervoerd. Deze vrije vorm is het eigenlijke werkende testosteron, de gebonden vorm werkt als een buffer.

T.Leenders

1. Artikel: Study purposes to examine Football players and powerlifters for possible long-term sequelae from anabolic steroid use in 1970's competition. V.S. Cowart, JAMA 12:87.
2. Growth Hormone and athletes , J.G.Macintyre, Sports Med. 4 129-142
3. Acromegalie wordt veroorzaakt door een overmatige produktie van GH door de hypofyse, b.v. als gevolg van een tumor.