

Άρθρο Ανασκόπησης

Εργογόνα Βοηθήματα και Καρδιαγγειακές Διαταραχές στους Αθλούμενους

ΑΣΤΕΡΙΟΣ Π. ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ, ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Ι. ΚΟΥΙΔΗ

Εργαστήριο Αθλητιατρικής, Α.Π.Θ.

Λέξεις ευρετηρίου:
Doping, αναβολικά στεροειδή, αθλούμενοι, αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Ημερ. παραλαβής
 εργασίας:
 10 Ιουνίου 2011·
 Ημερ. αποδοχής:
 14 Μαΐου 2012

Διεύθυνση
 Επικοινωνίας:
 Αστέριος Δεληγιάννης

Αγίας Σοφίας 26
 546 22 Θεσσαλονίκη
 e-mail: stergios@med.auth.gr

Ο εωρητικά η άθληση είναι συνώνυμη με την υγεία. Ωστόσο ενίοτε στην πράξη συνοδεύεται από διάφορες διαταραχές, από τις οποίες οι πλέον επικίνδυνες αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Είναι γνωστό ότι οι καρδιαγγειακές διαταραχές αποτελούν την πλέον συχνή αιτία αιφνιδίου θανάτου κατά την άθληση.¹ Στους νεότερους στην ηλικία αθλητές (κάτω των 45 ετών) κατά το πλείστον οφείλονται σε συγγενείς καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ στους μεγαλύτερους σε ηλικία στην αθηροσκλήρωση.² Ωστόσο, όμως, σε ένα όχι ευκαταφρόνητο ποσοστό, διαταραχές από το καρδιαγγειακό σύστημα, ακόμη και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, έχουν περιγραφεί σε χρήστες εργογόνων βοηθημάτων για την ενίσχυση της αθλητικής απόδοσης, τόσο απαγορευμένων (ουσιών doping), όσο και νομίμων.³ Οι χρήστες είναι τόσο αθλητές, επαγγελματίες και ερασιτέχνες, όσο και αθλούμενοι σε γυμναστήρια ή σε ψυχαγωγικές δραστηριότητες, και αφορούν και τα δύο φύλα, καθώς και όλες τις ηλικίες. Οι περισσότεροι αθλητές χρησιμοποιούν συνδυασμό απαγορευμένων ουσιών και μεθόδων ή απαγορευμένων φαρμάκων και μη απαγορευμένων στην προσπάθεια να αυξήσουν τις επιδόσεις τους, ανάλογα με το αγώνισμα που συμμετέχουν, να μειώσουν τις επιπλοκές ή/και να αποτρέψουν την ανίχνευσή τους στον έλεγχο. Η χρήση συνδυασμών ή διαφορετικών δοσολογικών σχημάτων,

ανάλογα με το άθλημα, δεν επιτρέπει την ανεύρεση διαφορών στις επιπλοκές από τη χρήση εργογόνων ουσιών μεταξύ ανδρών και γυναικών, καθώς και μεταξύ αθλητών που γυμνάζονται με δυναμικού, στατικού ή μεικτού τύπου ασκήσεις. Βέβαια, είναι γνωστές οι διαφορετικές ενδοκρινικές επιπλοκές στα δυο φύλα, που αφορούν κυρίως τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου.⁴ Οι πλέον συχνές και σοβαρές επιπτώσεις σχεδόν όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται ως doping στους αθλητές αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα.^{3,5} Οι διαταραχές αυτές, όπως υπέρταση, καρδιακές αρρυθμίες και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μπορεί να εκδηλωθούν είτε άμεσα, είτε ως αποτέλεσμα μακροχρόνιας χρήσης.⁶ Συχνές επιπλοκές μπορεί να εκδηλωθούν και από άλλα όργανα. Συγκεκριμένα, τα αναβολικά στεροειδή ενοχοποιούνται για κίρρωση ήπατος και καρκίνο του ήπατος και των νεφρών, η αυξητική ορμόνη για σακχαρώδη διαβήτη, η ερυθροποιητίνη για θρομβοεμβολικά επεισόδια, οι ουσίες που δρουν στο Κ.Ν.Σ. για ψυχωσικά σύνδρομα, κλπ.⁷

Σύμφωνα με τον πρόσφατο ορισμό της Διεθνούς Ολυμπιακής Επιτροπής ως doping ορίζεται η παρουσία μιας απαγορευμένης ουσίας ή του μεταβολίτη της ή ενός τροποποιητή της στους ιστούς του σώματος του αθλητή, καθώς και η χρήση ή η προσπάθεια προς χρήση μιας απαγορευμένης ουσίας ή απαγορευμένης με-

θόδου που αποσκοπεί στην αύξηση της αθλητικής απόδοσης. Doping επίσης θεωρείται και η παρουσία ακόμη και μη απαγορευμένης ουσίας, εφόσον δεν έχει επιτραπεί η χρήση της για θεραπευτικούς σκοπούς από αρμόδια αρχή.⁶ Είναι σημαντικό, σύμφωνα με τον ισχύοντα anti-doping κώδικα, ότι ο ίδιος ο αθλητής είναι υπεύθυνος για κάθε απαγορευμένη ουσία ή μεταβολίτη της ή τροποποιητή της που θα βρεθεί στους ιστούς του.⁸ Στον Πίνακα 1 αναγράφεται ο κατάλογος των απαγορευμένων ουσιών και μεθόδων σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες (World Anti-Doping Association - WADA 2012).⁹ Εκτός όμως από τις απαγορευμένες ουσίες καρδιαγγειακές διαταραχές μπορεί να προκαλέσουν και άλλες συχνά χρησιμοποιούμενες ουσίες, κατά την άθληση, όπως τα συμπληρώματα διατροφής. Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται συνοπτικά οι πλέον σημαντικές καρδιαγγειακές διαταραχές από τη χρήση απαγορευμένων ουσιών.

Απαγορευμένες Ουσίες και Μέθοδοι κατά τους Αγώνες και την Προπόνηση-Επιπτώσεις στο Καρδιαγγειακό Σύστημα

Ανδρογόνα-αναβολικά στεροειδή

Η χρήση ανδρογόνων-αναβολικών στεροειδών από τους αθλούμενους έχει συνδεθεί με έναν μεγάλο αριθμό καρδιαγγειακών διαταραχών, είτε οξέων, όπως αρρυθμογόνος αιφνίδιος καρδιακός θάνατος, θρομβοεμβολικά επεισόδια, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, είτε χρόνιων, όπως αρτηριακή υπέρταση, αθηρωμάτωση, υπερχοληστερόλη και δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας κ.α.³⁻⁶ Οι πειραματικές εργασίες από τη χρήση αναβολικών στεροειδών αναφέρονται σε πειραματόζωα, εξαιτίας του γεγονότος ότι ηθικά και νομικά απαγορεύεται η χορήγηση τους σε αθλητές ακόμη και για ερευνητικούς σκοπούς. Οι κλινικές μελέτες που υπάρχουν είτε είναι περιγραφική περιπτώσεων, είτε μελέτες σε αθλούμενους που αποκα-

Πίνακας 1. Κατηγορίες απαγορευμένων ουσιών και μεθόδων - WADA 2012.

I. ΕΝΤΟΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΑΓΩΝΩΝ

A. Απαγορευμένες ουσίες

- S0. Μη αναγνωρισμένες ουσίες¹
- S1. Αναβολικοί παράγοντες: α. Αναβολικά ανδρογόνα στεροειδή, β. Άλλοι αναβολικοί παράγοντες
- S2. Πεπτιδικές ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες και ανάλογες ουσίες²
- S3. β₂-αγωνιστές
- S4. Ορμόνες και μεταβολικοί τροποποιητές³
- S5. Διουρητικά και άλλοι παράγοντες απόκρυψης

B. Απαγορευμένες μέθοδοι

- M1. Αύξηση μεταφοράς οξυγόνου
- M2. Χημικοί και φυσικοί χειρισμοί
- M3. Γονιδιακό doping

II. Απαγορευμένες ουσίες και μέθοδοι μόνον εντός αγώνων

- S6. Διεγερτικά
- S7. Ναρκωτικά
- S8. Κανναβινοειδή
- S9. Γλυκοκορτικοστεροειδή

III. Απαγορευμένες ουσίες σε συγκεκριμένα αθλήματα μόνο εντός αγώνων

- P1. Αιθυλική αλκοόλη⁴
- P2. β - αναστολείς⁵

¹ Κάθε φαρμακευτική ουσία που δεν είναι αναγνωρισμένη από τον Ε.Ο.Φ.

² α. Παράγοντες διέγερσης της ερυθροποίησης, β. Χοριακή γοναδοτροπίνη και ωχρινोटρόπος ορμόνη στους άνδρες, γ. Ινσουλίνες, δ. Κορτικοτροπίνες, ε. αυξητική ορμόνη και άλλοι αυξητικοί παράγοντες

³ α. Αναστολείς της αρωματάσης, β. Εκλεκτικοί τροποποιητές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), γ. Άλλες ουσίες με αντι-οιστρογονική δράση, δ. Παράγοντες που τροποποιούν τις λειτουργίες της μυστατίνης, ε. Μεταβολικοί τροποποιητές

⁴ Το όριο συγγέντρωσης της αιθυλικής αλκοόλης στο αίμα είναι 0,10 g/L. Απαγορεύεται από τις παρακάτω Ομοσπονδίες: Αεροναυτικής (FAI), Τοξοβολίας (FITA), Αυτοκινητών (FIA), Καράτε (WKF), Μοτοσυλκιτισμού (FIM), Powerboating (UIM)

⁵ Απαγορεύονται από τις παρακάτω Ομοσπονδίες:

Αεροναυτικής (FAI), Τοξοβολίας (FITA - απαγορεύεται επίσης και εκτός αγώνων), Αυτοκινητών (FIA), Μπιλιάρδου (WCBS), Boules (CMSB), Μπιριτζ (FMB), Darts (WDF), Γκόλφ (IGF), Μπόουλινγκ (FIQ), Powerboating (UIM), Σκοποβολής (ISSF, IPC - απαγορεύεται επίσης εκτός αγώνα) και Χιονοδρομίας/χιονοσανίδας (FIS) σε άλματα χιονοδρομίας, ελεύθερα και με χιονοσανίδα
Επιπρόσθετα, η χρήση νικοτίνης βρέχεται υπό έλεγχο

Πίνακας 2. Συνήθεις καρδιαγγειακές διαταραχές των πλέον συχνά χρησιμοποιούμενων ουσιών doping.

	OEM	ΣΝ	Μυοκαρδιοπάθεια	Αρρυθμίες	Υπέρταση	ΑΚΘ
ΑΑΣ	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Άλλοι αναβολικοί παράγοντες (κλεμβουτερόλη)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
hGH			✓	✓	✓	✓
EPO	✓		✓	✓	✓	✓
β2-αγωνιστές	✓		✓	✓		✓
Διουρητικά				✓		
Αμφεταμίνες	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Εφεδρίνη	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Κοκαΐνη	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Ναρκωτικά				✓		✓
Κανναβινοειδή	✓	✓		✓	✓	✓

✓: δηλώνει επίδραση, OEM: οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, ΣΝ: στεφανιαία νόσος, ΑΚΘ: αφνίδιος καρδιακός θάνατος, ΑΑΣ: αναβολικά ανδρογόνα στεροειδή, hGH: αυξητική ορμόνη, EPO: ερυθροποιητίνη

λύπτουν ότι κάνουν χρήση αναβολικών στεροειδών, αλλά σε άλλοτε δόση και για διάφορο ο καθένας χρονικό διάστημα. Επίσης αρκετοί κάνουν συνδυασμό διαφόρων απαγορευμένων ή/και μη ουσιών, έτσι ώστε το αποτέλεσμα να μην οφείλεται μόνον στα αναβολικά. Από τις πειραματικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση αναβολικών στεροειδών οδηγεί σε υπερτροφία των σκελετικών μυών και αύξηση του κολλαγόνου.^{10,11} Κάτι αντίστοιχο βρέθηκε ότι ισχύει και για το μυοκάρδιο. Έρευνες σε επίμυες έδειξαν ότι η χορήγηση αναβολικών στεροειδών οδηγεί σε υπερτροφία του μυοκαρδίου αλλά ταυτόχρονα και σε ίνωση του, σε καταστροφή των μιτοχονδρίων και των υπόλοιπων στοιχείων των μυοκυττάρων, σε διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και, λειτουργικά, σε έκπτωση της συστολικής λειτουργίας και σε διαστολική δυσλειτουργία.¹² Σε νεκροτομικές μελέτες αθλητών που έκαναν χρήση αναβολικών στεροειδών διαπιστώθηκε διήθηση εωσινοφίλων στα μυοκαρδιακά κύτταρα, καθώς και καταστροφή μυοϊνιδίων.⁴ Επίσης διαπιστώθηκε δυσλειτουργία του ενδοθηλίου.¹³

Σε αθλούμενους, που γυμνάζονται κυρίως με ασκήσεις σωματοδόμησης, οι υπερηχοκαρδιογραφικές μελέτες για τον έλεγχο της καρδιακής υπερτροφίας και της λειτουργικής απόδοσης της αριστερής κοιλίας μετά από χρήση αναβολικών στεροειδών οδήγησαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα, κυρίως για τους λόγους που αναφέρθηκαν προηγουμένως. Οι περισσότερες μελέτες συνέκριναν τα αποτελέσματα των μετρήσεων από τους αθλητές αυτούς με τα αντίστοιχα αθλητών μη χρηστών ή/και με μαρτύρων μη αθλουμένων. Οι Dickerman και συν. (1998) σε χρήστες αθλητές αγωνισμάτων ενδυνάμωσης διαπίστωσαν σημαντική υπερτροφία των τοιχωμάτων

της αριστερής κοιλίας σε σύγκριση με μη χρήστες αθλητές.¹⁴ Μάλιστα, σε έναν το πάχος του τοιχώματος ήταν 16 mm. Ωστόσο, σε κανέναν δεν διαπιστώθηκε διαστολική δυσλειτουργία. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα και άλλων μελετών.¹⁵⁻¹⁷

Αντίθετα, αρκετές μελέτες δεν διαπίστωσαν μεγαλύτερη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας στους χρήστες αναβολικών συγκριτικά με τους μη χρήστες.¹⁸⁻²³ Στις περισσότερες περιπτώσεις η υπερτροφία, τόσο στους χρήστες όσο και στους υπόλοιπους αθλητές, ήταν συγκεντρική, όπως αναμενόταν εξάλλου ως αποτέλεσμα καρδιακής προσαρμογής σε στατικού τύπου άθληση, ενώ ορισμένοι μόνο διαπίστωσαν και έκκεντρη υπερτροφία, λόγω διάτασης και των καρδιακών κοιλοτήτων.²³ Αξιοσημείωτο είναι ότι οι μελέτες μέχρι τις αρχές του 2000 δεν διαπίστωσαν ιδιαίτερες διαταραχές της συστολικής και διαστολικής λειτουργίας των χρηστών αθλητών. Ωστόσο, μετά τη χρησιμοποίηση νεότερων υπερηχοκαρδιογραφικών τεχνικών, όπως το ιστικό-Doppler, ορισμένοι ερευνητές διαπίστωσαν διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας στους αθλητές που χρησιμοποιούσαν αναβολικά.^{24,25} Σε υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη μας διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή του παλμικού ιστικού Doppler βοηθάει στην πρόμνη ανίχνευση διαταραχών της διαστολικής λειτουργίας που επιφέρει η χρήση αναβολικών στεροειδών, οι οποίες δεν εντοπίστηκαν με την κλασική εκτίμηση από τη διαμυροειδική ροή. Μάλιστα, η διαστολική δυσλειτουργία διαπιστώθηκε ότι σχετίζεται με τη δόσολογία και τα χρόνια χρήσης.^{4,26} Επιπλέον, οι D'Andrea και συν (2007) εκτός από τη διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε χρήστες μετά από έλεγχο με ιστικό Doppler διαπίστωσαν και πρό-

μα ευρήματα έκπτωσης της συστολικής λειτουργίας με τη χρήση τεχνικών ελέγχου της παραμόρφωσης και του ρυθμού παραμόρφωσης.²⁷ Πιθανώς οι έρευνες με τη χρήση των νεότερων αναίμακτων διαγνωστικών τεχνικών θα επιβεβαιώσουν την άποψη ότι τα αναβολικά οδηγούν σε μυοκαρδιοπάθεια στους χρήστες αθλητές, κυρίως εξαιτίας της απ' ευθείας τοξικής δράσης στο μυοκάρδιο.²⁸ Υπάρχουν περιγραφές αθλητών με διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και καρδιακή ανεπάρκεια μετά από κατάχρηση αναβολικών στεροειδών.^{29,30}

Αρκετές εργασίες περιέγραψαν περιπτώσεις οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου και θρομβοεμβολικών αγγειακών επεισοδίων σε αθλητές που ελάμβαναν αναβολικά στεροειδή.³¹⁻³³ Οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται στην αθηροθρόμβωση των στεφανιαίων και των υπόλοιπων αρτηριών στους χρήστες είναι: η αθηρογένεση, η θρόμβωση, ο αγγειόσπασμος και η απευθείας μυοκαρδιακή βλάβη.³ Επίσης, ευθύνεται η αύξηση της ερυθροκύτωσης λόγω της αυξημένης ερυθροποίησης που οδηγεί η τεστοστερόνη. Αρκετές εργασίες απέδειξαν τη σημαντική διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων σε αθλητές μετά από χρήση αναβολικών στεροειδών.³⁴ Σε μια αναδρομική μελέτη του Glazer (1991) αναφέρεται μείωση της HDL από 39-70%, της HDL₂ από 71-89%, αύξηση της HTGL από 143-232%, αύξηση της LDL κατά 36% και μείωση της Apo-A1 κατά 33-41%.³⁵ Επίσης περιγράφηκε σημαντική μείωση της λιποπρωτεΐνης (α) και αύξηση της ομοκυστεΐνης.^{36,37}

Είναι γνωστή από πειραματικές μελέτες η ενδοϊκή δράση των ανδρογόνων αναβολικών στεροειδών στη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και στην ενεργοποίηση του μηχανισμού θρόμβωσης, κυρίως διαμέσου της ενεργοποίησης των προσταγλανδινών και του πλασμινογόνου.³⁸ Ωστόσο, αντικρουόμενα αποτελέσματα περιγράφονται από τη δράση των αναβολικών στεροειδών σε αθλητές στο μηχανισμό θρόμβωσης.^{39,40} Λίγες επίσης είναι οι εργασίες αναφορικά με τη δράση των αναβολικών στην αγγειακή λειτουργία σε χρήστες αθλητές. Οι Sader και συν. (2001) μέτρησαν το πάχος του έσω-μέσου χιτώνα του τοιχώματος των καρωτίδων σε χρήστες αθλούμενους, που γυμνάζονταν κυρίως με ασκήσεις σωματοδόμησης καθώς και την αντιδραστικότητα του τοιχώματος της βραχιονίου και κερκιδικής αρτηρίας.⁴¹ Διαπίστωσαν μια μη σημαντική αύξηση του πάχους και της διαμέτρου των αρτηριών στους χρήστες συγκριτικά με τους μη χρήστες, που την απέδωσαν κυρίως στην κατακράτηση ύδατος. Μικρού βαθμού διαταραχή της ενδοθηλιακής λειτουργίας διαπίστωσαν επίσης και

άλλοι ερευνητές.^{42,43} Οι Kasikcioglu και συν. (2007) διαπίστωσαν διαταραχή στην ελαστικότητα του τοιχώματος της αορτής σε χρήστες αθλητές.⁴⁴ Σημαντική επίσης είναι η μελέτη των Santora και συν. (2006) που διαπίστωσαν αυξημένη εναπόθεση ασβεστίου στο τοίχωμα των στεφανιαίων αρτηριών αθλούμενων στατικών αγωνισμάτων που έκαναν χρήση αναβολικών, μετά από έλεγχο με τομογραφία δέσμης ηλεκτρονίων.⁴⁵ Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι αυτό οφείλεται σε απευθείας τοξική ή φλεγμονώδη επίδραση των στεροειδών στο ενδοθήλιο των αγγείων.

Σε αρκετές εργασίες παρουσιάστηκαν περιπτώσεις αθλητών, χρηστών αναβολικών στεροειδών, που εμφάνισαν αιφνίδιο καρδιακό θάνατο.^{14,46-48} Ωστόσο, η συχνότητα και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός παραμένουν άγνωστα. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι τα αναβολικά στεροειδή έχουν αρρυθμογόνο δράση, ενώ άλλοι ότι ο αιφνίδιος θάνατος είναι δευτερογενές συμβάν, αποτέλεσμα των καρδιαγγειακών διαταραχών που εμφανίζουν οι ουσίες αυτές.^{30,34,49,50} Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις κολπικής μαρμαρυγής και κοιλιακής ταχυκαρδίας σε χρήστες αθλητές.^{51,52} Υποστηρίζεται ότι η χρόνια χορήγηση αναβολικών παραγόντων οδηγεί σε επιμήκυνση της επαναπόλωσης και αυξάνει την ανομοιογένεια της επαναπόλωσης, δημιουργώντας έτσι ένα αρρυθμογόνο υπόστρωμα.^{5,50} Οι διαταραχές αυτές είναι περισσότερο εμφανείς σε αθλητές με σημαίνουσα καρδιακή υπερτροφία ως προσαρμογή στη μακροχρόνια άθληση («αθλητική καρδιά») ή/και τη λήψη αναβολικών ουσιών.⁵ Σε ηλεκτροφυσιολογική μελέτη των Stolt και συν. (1999) σε αρσιβαρίστες χρήστες αναβολικών διαπιστώθηκε βράχυνση του QT διαστήματος και αύξηση της διασποράς του QT συγκριτικά με μη χρήστες.⁵³ Τις μεταβολές αυτές οι συγγραφείς τις συνέδεσαν με εκδήλωση αρρυθμιών. Επίσης, σε πειραματική μελέτη οι Pereira-Junior και συν (2006) διαπίστωσαν ότι η χορήγηση δεκανοϊκής νανδρολόνης σε επίμυες οδηγεί σε διαταραχή της λειτουργίας του καρδιακού αυτόνομου νευρικού συστήματος.⁵⁴ Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μελέτης μας σε αθλητές χρήστες αναβολικών στεροειδών, όπου διαπιστώθηκε μείωση της ευαισθησίας των τασεοϋποδοχέων.⁵⁵ Οι Fineschi και συν (2007) υποστηρίζαν ότι τα αναβολικά στεροειδή οδηγούν σε εκφυλιστικές αλλοιώσεις των ενδομυοκαρδιακών συμπαθητικών νευρώνων με αποτέλεσμα την εκδήλωση κακοήθων αρρυθμιών.⁴⁸ Ο εκφυλιστικός αυτός μηχανισμός δράσης αναφέρεται ως κατεχολαμινική μυοτοξικότητα.

Σε πειραματικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι η χο-

ρήγηση αναβολικών στεροειδών οδηγεί σε αρτηριακή υπέρταση.⁵⁶⁻⁵⁸ Ως πιθανοί μηχανισμοί ενοχοποιούνται η αύξηση της έκκρισης 11-δεοξυκορτικοστερόνης, νορεπινεφρίνης, ρενίνης ή αλδοστερόνης, ενώ άλλοι επισημαίνουν την αύξηση της καρδιακής παροχής και των περιφερειακών αποστάσεων.⁵⁹⁻⁶¹ Ωστόσο κλινικές μελέτες σε αθλητές έχουν οδηγήσει σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ορισμένοι παρατήρησαν σημαντική αύξηση της συστολικής όσο και της διαστολικής αρτηριακής πίεσης και άλλοι μόνον της τελευταίας.^{16,62-64} Οι Riebe και συν. (1992) αποδίδουν της αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε χρήστες αθλητές στην αύξηση του όγκου του πλάσματος.⁶⁴ Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς δεν διαπίστωσαν σημαντική αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ηρεμία ή κατά την άσκηση σε χρήστες αθλητές σε σύγκριση με μη χρήστες.^{23,24,65,66}

Πεπτιδικές ορμόνες, παρόμοιες ουσίες και ανάλογα

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η αυξητική ορμόνη, η ερυθροποιητίνη (EPO), η κορτικοτροπίνη (ACTH), η IGF-1 και η ινσουλίνη.

Η αυξητική ορμόνη, ως ουσία doping, οδηγεί σε αύξηση της μυϊκής μάζας και της δύναμης, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από προπόνηση ενδυνάμωσης ή/και χορήγηση άλλων ουσιών, όπως τα αναβολικά στεροειδή.⁶⁷ Ωστόσο, όμως, φαίνεται ότι η υπερτροφία των μυϊκών ινών συνδυάζεται και με αύξηση των ανελαστικών στοιχείων των μυών και από κατακράτηση ύδατος.^{68,69} Αυτό έχει σημασία και για τη δράση της ορμόνης αυτής στο μυοκάρδιο, όπου αντικρούοντας την άποψη ότι οδηγεί μόνον σε υπερτροφία των μυοκαρδιακών ινών χωρίς λειτουργικές διαταραχές τους, φαίνεται ότι οδηγεί σε αύξηση του κολλαγόνου, σε ίνωση και σε κυτταρική διήθηση και νέκρωση.^{3,70} Οι διαταραχές αυτές συνδυάζονται με την εκδήλωση αρρυθμιών και εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας.^{71,72}

Οι πωλήσεις της ερυθροποιητίνης αυξήθηκαν σημαντικά όταν άρχισε να χρησιμοποιείται και ως ουσία doping στον αθλητισμό. Αντικατέστησε το doping με τη μετάγγιση αίματος, καθώς και τις προπονήσεις σε μεγάλο υψόμετρο, που αποσκοπούσαν στην αύξηση του αιματοκρίτη και, έτσι, στην αύξηση της αντοχής. Ωστόσο, όμως, και η χρήση της ορμόνης αυτής συνοδεύεται από καρδιαγγειακές διαταραχές, σε ποσοστά που κυρίως εξαρτώνται από τη δόσολογία.⁷³ Τόσο από κλινικές μελέτες σε ασθενείς, όσο και σε μελέτες σε αθλητές έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση του αιματοκρίτη οδηγεί σε αύξηση της γλοιότητας του αίματος και σε αύξηση

του καρδιακού μεταφορτίου, διαταραχές που ευνοούν την εμφάνιση αρτηριακής υπέρτασης, δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας, και θρομβοεμβολικών επεισοδίων.⁷⁴⁻⁷⁷ Οι διαταραχές αυτές αποδεικνύονται και από πειραματικές μελέτες σε επίμυες, όπου μετά από χορήγηση αυξημένων δόσεων ερυθροποιητίνης διαπιστώθηκε υπέρταση, καρδιακή υπερτροφία και ίνωση, υπερδραστηριότητα του συμπαθητικού και σεροτονινεργικού συστήματος και αιφνίδιος θάνατος.^{78,79}

Βήτα-2 αγωνιστές

Η χρήση των β₂-αγωνιστών επιτρέπεται στον αθλητισμό μόνον μετά από τη δήλωση τους, για τη θεραπεία του άσθματος και του ασκησιογενούς βρογχόσπασμου. Ωστόσο όμως λόγω της γνωστής αναβολικής τους δράσης στην αύξηση της μυϊκής μάζας και δύναμης, χρησιμοποιούνται, κυρίως η σαλβουταμόλη και η κλενβουτερόλη, ως ουσίες doping.⁸⁰ Τα αποτελέσματα από τη χρήση τους καθώς και οι παρενέργειες τους φαίνεται ότι είναι δοσοεξαρτώμενα.⁸¹ Η διέγερση που προκαλούν στους β₂ καρδιακούς και περιφερικούς υποδοχείς, οδηγεί σε θετική χρονότροπο και ινότροπο δράση με αποτέλεσμα αύξηση της καρδιακής συχνότητας και έντασης της καρδιακής συστολής.⁸² Επίσης οδηγεί σε αγγειοδιαστολή και ανακατανομή του αίματος στις στεφανιαίες αρτηρίες. Έχουν περιγραφεί σε χρήστες αθλητές οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες και αιφνίδιος θάνατος.^{83,84} Η χορήγηση τους συνοδεύεται επίσης από παράταση του QT, πιθανόν λόγω ηλεκτρολυτικών, κυρίως του K⁺, και μεταβολικών διαταραχών.⁸²

Διουρητικά και άλλοι επικαλυπτικοί παράγοντες

Αρκετοί αθλητές χρησιμοποιούν επικαλυπτικές ουσίες. Όπως σουλφοναμίδες, προβουκενίδη, αντι-οιστρογόνα, θυροειδικές ορμόνες, ανθρωπίνη χοριοιδική γοναδοτροπίνη και διουρητικά για να επικαλύψουν ή τροποποιήσουν τα επίπεδα των αναβολικών στεροειδών κατά τη διαδικασία του ελέγχου τους για doping. Επίσης τα διουρητικά χρησιμοποιούνται για απώλεια βάρους και επομένως αλλαγή της κατηγορίας συμμετοχής τους, όπως στις πολεμικές τέχνες, στην ενόργανη γυμναστική και σε άλλα αγωνίσματα. Η αφυδάτωση όμως και οι πιθανές ηλεκτρολυτικές διαταραχές που οδηγεί η λήψη τους μπορεί να οδηγήσει σε αρρυθμίες και αιμοδυναμικές διαταραχές, ιδιαίτερα σε αθλητές με γενετικές ανωμαλίες του μεταβολισμού του Na⁺ και K⁺.^{3,69}

Απαγορευμένες Ουσίες και Μέθοδοι μόνον κατά τους Αγώνες-Επιπτώσεις στο Καρδιαγγειακό Σύστημα

Διεγερτικά του Κ.Ν.Σ.

Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες από τις ουσίες αυτές είναι οι αμφεταμίνες, η κοκαΐνη, η εφεδρίνη και η ψευδοεφεδρίνη. Οι ουσίες αυτές έχουν συμπαθητικομιμητική δράση και δρουν διεγείροντας την έκκριση ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης. Κύρια εργογενετική δράση τους είναι η μείωση του αισθήματος της κόπωσης.

Αμφεταμίνες

Είναι από τις παλαιότερες ουσίες που χρησιμοποιήθηκαν στο doping. Έχουν περιγραφεί αρκετές καρδιαγγειακές διαταραχές, ακόμη και αιφνίδιοι θάνατοι, τόσο με την οξεία, όσο και με τη χρόνια χρήση.^{85,86} Συγκεκριμένα, μπορεί να οδηγήσουν σε σπασμό των στεφανιαίων αγγείων, με αποτέλεσμα οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή/και σε διάχυτο αγγειόσπασμο.⁸⁷ Η μακροχρόνια δράση οδηγεί σε αρτηριακή και πνευμονική υπέρταση, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και μυοκαρδιοπάθεια.⁸⁸⁻⁹¹ Επίσης συχνή είναι η εμφάνιση διαταραχών του ρυθμού.⁹² Υποστηρίζεται ότι οι αμφεταμίνες αυξάνουν τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού cAMP και οδηγούν σε αυξημένη διέγερση του τόνου του συμπαθητικού νευρικού συστήματος.⁵ Έτσι, ευνοούν την εκδήλωση αρρυθμιών, ιδιαίτερα σε αθλητές με υπερτροφία του μυοκαρδίου και ετερογένεια στην επαναπόλωση των κοιλιών.^{4,5}

Κοκαΐνη

Δυστυχώς είναι πολύ συχνή η χρήση της στον αθλητισμό, όχι τόσο για την αμφισβητούμενη εργογενετική δράση της, όσο λόγω εθισμού. Αποτελεί ιδιαίτερα τοξική ουσία για το καρδιαγγειακό και το αναπνευστικό σύστημα και έτσι η χρήση της οδηγεί και σε σοβαρές επιπλοκές.⁹⁰ Από αυτές η πλέον τραγική είναι ο αιφνίδιος θάνατος που μπορεί να οφείλεται σε αγγειόσπασμο των στεφανιαίων, σε θανατηφόρο αρρυθμία, σε απευθείας τοξική δράση στο μυοκάρδιο ή και σε έντονη καταστολή του αναπνευστικού κέντρου.^{93,94} Η ισχαιμία ή/και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αποτελούν συχνές επιπλοκές τόσο σε άτομα με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία, όσο, περισσότερο, και σε έδαφος αθηροσκλήρωσης, χωρίς να συνδέονται πάντοτε με τη δόση της κοκαΐνης.^{95,96}

Ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός που οδηγεί στην εκδήλωση ισχαιμίας είναι η έντονη συ-

μπαθητικομιμητική και παρασυμπαθητικολυτική δράση της, που επιτείνονται από την αυξημένη δραστηριότητα της αδενυλ-κυκλάσης.⁹⁵ Αυτή έχει ως συνέπεια την αύξηση των απαιτήσεων σε οξυγόνο, εξαιτίας της ταχυκαρδίας και της αύξησης της αρτηριακής πίεσης, και ταυτόχρονα τη μείωση της προσφοράς σε οξυγόνο, λόγω του αγγειόσπασμου, ενώ ευνοείται και η διαδικασία θρομβογένεσης.⁹⁷ Συχνή είναι επίσης η εκδήλωση διαταραχών του ρυθμού, είτε εξαιτίας του αιφνίδιου αγγειόσπασμου, είτε της τοπικής αναισθητικής δράσης της, που εκδηλώνεται με την παρεμπόδιση της λειτουργίας της αντλίας Na^+/K^+ , είτε με την τοξική δράση της στο μυοκάρδιο.⁹⁸ Εξαιτίας της απ' ευθείας δράσης της αυξάνει η διαπερατότητα του ενδοθηλίου των πνευμονικών τριχοειδών με αποτέλεσμα το πνευμονικό οίδημα.⁹⁷ Τέλος, άλλες διαταραχές που έχουν περιγραφεί είναι η λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (χημική μυοκαρδιοπάθεια), η ρήξη αορτικών ανευρυσμάτων, αρτηριακή και πνευμονική υπέρταση και θρομβοεμβολικά αγγειακά επεισόδια.^{3,90,91,99}

Αλκαλοειδή της εφέδρας

Ανευρίσκονται συχνά διαμέσου του διαδικτύου ή στην παράνομη αθλητική αγορά με την εμπορική ονομασία “ma-huang”, “herbal Ecstasy” κ.ά. Έχουν περιγραφεί πολύ συχνές καρδιαγγειακές διαταραχές από τη χρήση τους, όπως αρρυθμίες, υπέρταση, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, μυοκαρδίτιδα, διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.¹⁰⁰⁻¹⁰³ Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός δράσης είναι ανάλογος με τις υπόλοιπες συμπαθητικομιμητικές αμίνες.^{104,105}

Ναρκωτικά οπιοειδή

Οι ουσίες αυτές, όπως η μορφίνη, η ηρωΐνη και κωδεΐνη, έχουν αρνητική εργογενετική δράση, αλλά ωστόσο χρησιμοποιούνται από αθλητές είτε εξαιτίας εθισμού είτε, σε συνδυασμό με άλλες ουσίες, για την καταστολή του φόβου ή του πόνου σε τραυματισμούς. Επηρεάζουν την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση, αλλά η κύρια τοξική δράση τους είναι η καταστολή της αναπνοής.¹⁰⁶

Κανναβινοειδή

Η μαριχουάνα και το χασίς, όπως αναφέρθηκε και για την κοκαΐνη, δεν χρησιμοποιούνται από αθλητές

τόσο για την εργογενετική δράση τους, αλλά εξαιτίας εθισμού. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις χρηστών αθλητών που εκδήλωσαν οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αρρυθμίες και αιφνίδιο θάνατο.^{107,108} Οι καρδιαγγειακές διαταραχές οφείλονται κυρίως στη συμπαθητικομιμητική δράση τους και στην καταστολή των περιφερικών αγγείο-αντανακλαστικών. Οι παθολογικοί αυτοί μηχανισμοί οδηγούν σε αυξημένες απαιτήσεις και ταυτόχρονα σε μειωμένη προσφορά σε O₂ καθώς και στην εκδήλωση αρρυθμιών.³

Γλυκοκορτικοστεροειδή

Ανήκουν στις ουσίες doping γι' αυτό και η χρήση τους υπό οποιαδήποτε μορφή για θεραπευτικούς σκοπούς θα πρέπει να δηλώνεται. Έμμεσες παρενέργειες που αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα είναι η διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων, που οδηγεί σε αύξηση της χοληστερόλης, των τριγλυκεριδίων και της LDL χοληστερόλης.¹⁰⁹ Άμεση επιπλοκή είναι κυρίως η αρτηριακή υπέρταση, που αποδίδεται στην κατακράτηση ύδατος, στην αύξηση των περιφερειακών αγγειακών αντιστάσεων και στην αύξηση της μυοκαρδιακής συστατικότητας.¹¹⁰

Απαγορευμένες Ουσίες σε Ειδικά Αθλήματα-Επιπτώσεις στο Καρδιαγγειακό Σύστημα

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν δύο ουσίες με αρνητική εργογενετική δράση, η αλκοόλη και οι β-αποκλειστές. Ωστόσο, χρησιμοποιούνται στον αθλητισμό είτε εξαιτίας εθισμού, όπως η πρώτη, είτε γιατί καταστέλλουν το άγχος, όπως κυρίως οι β-αποκλειστές λόγω της συμπαθητικολυτικής δράσης τους.

Αλκοόλη

Είναι γνωστό ότι η μέτρια λήψη αλκοόλης έχει καρδιοπροστατευτική δράση, ιδιαίτερα από τη διαδικασία της αθηροθρόμβωσης. Αυτή αποδίδεται κυρίως στην αύξηση που προκαλεί στα επίπεδα της HDL χοληστερόλης και των από-λιποπρωτεϊνών Α-I και Α-II και τη μείωση στα επίπεδα της LDL χοληστερόλης, καθώς και στην ευνοϊκή δράση της στην ινοδωλυτική δραστηριότητα.^{111,112} Ωστόσο, η χρόνια λήψη μεγάλης ποσότητας αλκοόλης οδηγεί σε καρδιαγγειακές διαταραχές, όπως αρτηριακή υπέρταση, διαστατική μυοκαρδιοπάθεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, αρρυθμίες και σπασμό στα στεφανιαία αγγεία εξαιτίας της συμπαθητικομιμητικής δραστηριότητας της.^{91,113-115}

Βήτα-αποκλειστές

Οι συχνότερες καρδιαγγειακές διαταραχές είναι η σημαντική βραδυκαρδία και υπόταση, καθώς και οι διαταραχές αγωγιμότητας.¹¹⁶

Χρήση Απαγορευμένων Μεθόδων στον Αθλητισμό

Οι πιο γνωστές μέθοδοι είναι η μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του, η χρήση τεχνητών μεταφορέων οξυγόνου, οι διαστολές πλάσματος (plasma expanders - π.χ. αλβουμίνη, δεξτράνη κ.ά.) και, η μελλοντική μεγάλη απειλή, το γενετικό doping. Από τις μεθόδους αυτές έχουν αναφερθεί καρδιαγγειακές διαταραχές από τη μετάγγιση αίματος, λόγω της αυξημένης γλοιότητας και της αύξησης του καρδιακού μεταφορτίου, όπως υπέρταση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, θρομβοεμβολικά επεισόδια και καρδιακή ανεπάρκεια.⁷⁸

Συχνά Χρησιμοποιούμενες μη Απαγορευμένες Ουσίες από τους Αθλητές

Οι ουσίες αυτές, όπως τα συμπληρώματα διατροφής, η καφεΐνη, η νικοτίνη, τα αγγολυτικά κ.ά. δεν ανήκουν σήμερα στις κατηγορίες των απαγορευμένων ουσιών. Ωστόσο, χρησιμοποιούνται ευρέως από τους αθλούμενους και σε μεγάλη δόση οδηγούν σε καρδιαγγειακές διαταραχές.

Η χρήση πρωτεϊνών, κρεατίνης, καρνιτίνης, βιταμινών ή ηλεκτρολυτών δεν έχει περιγραφεί ότι συνοδεύεται από καρδιαγγειακές διαταραχές, εκτός από την αιμοσιδήρωση των σπλάγχων μετά από μακροχρόνια υπερβολική λήψη σιδήρου.^{117,118} Επίσης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις με σοβαρές αρρυθμίες μετά από λήψη κεσίου και ασβεστίου.^{119,120} Η κατανάλωση προϊόντων σόγιας έχει περιγραφεί ότι συνοδεύεται από καρδιακή υπερτροφία.⁵ Επίσης, η υπερβολική κατανάλωση γκρέιπφρουτ μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του QT, γεγονός που μπορεί να επιφέρει αρρυθμίες, ιδιαίτερα μετά από ταυτόχρονη χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν επιμήκυνση της επαναπόλωσης.⁵ Ωστόσο, όμως, τα περισσότερα διατροφικά συμπληρώματα κυκλοφορούν στο εμπόριο είτε νοθευμένα με αναβολικές ουσίες, είτε περιέχοντας ικανές ποσότητες εφεδρίνης ή/και καφεΐνης, με αποτέλεσμα τις γνωστές καρδιοτοξικές επιπλοκές που έχουν αναφερθεί.^{121,122} Είναι ενδιαφέρουσα η εργασία των Haller και Benowitz (2000) που έχουν περιγράψει 26 περιπτώσεις σοβαρών καρδιαγγειακών διαταραχών, όπως αιφνίδιο καρδιακό

θάνατο, αρρυθμίες, υπερτασικά επεισόδια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε χρήστες συμπληρωμάτων διατροφής.¹²³ Ανάλογες ήταν οι αναφορές και άλλων συγγραφέων.^{124,125}

Η καφεΐνη ανταγωνίζεται τους υποδοχείς της αδενοσίνης και ευνοεί την έκκριση των κατεχολαμινών. Σε μεγάλες δόσεις οδηγεί σε ταχυκαρδία, αρρυθμίες και περιφερική αγγειοσυστολή ή αγγειοδιαστολή.¹²⁶ Σπάνιες επιπλοκές είναι υπερτασικά επεισόδια, σοβαρές αρρυθμίες και αιφνίδιος θάνατος.¹²⁷ Τέλος, αθλητές κάνουν χρήση νικοτίνης, είτε κλασικά με το κάπνισμα λόγω εθισμού, είτε κατά τους αγώνες με τη μορφή μαστίχας (smokeless tobacco) λόγω της ψυχοκινητικής δράσης της. Η WADA για το 2012 έθεσε την ουσία αυτή υπό παρακολούθηση, με την προοπτική της απαγόρευσής της.⁹ Η νικοτίνη αυξάνει την αδρενεργική δραστηριότητα και οδηγεί σε αρρυθμίες.⁹⁵ Ακόμη, είναι γνωστό ότι εκτός από την αγγειοσυσταστική δράση της τόσο στα υγιή όσο και στα αθηροσκληρυντικά στεφανιαία αγγεία, λόγω της συμπαθητικομιμητικής δράσης της, παρουσιάζει και αθηρογενετική και θρομβογενετική δραστηριότητα.^{128,129}

Γονιδιακό doping

Στην κλινική πράξη η γονιδιακή θεραπεία συνοδεύτηκε από μη αναμενόμενες και θανατηφόρες επιπλοκές, που εξαρτώνται από το είδος της θεραπείας.¹³⁰ Σε πειραματικές μελέτες διαπιστώθηκαν επιπλοκές από το κυκλοφορικό σύστημα, όπως θρομβοτικά επεισόδια σε πιθήκους μετά από γονιδιακή θεραπεία με EPO.¹³¹ Στον αθλητισμό δεν υπάρχουν ακόμη πληροφορίες για επιπλοκές, κάτι το αναμενόμενο αφού επίσημα δεν υπάρχουν αναφορές σχετικά με τη χρήση του γονιδιακού doping.^{132,133} Ωστόσο αναμένεται οι επιπλοκές να εξαρτώνται κυρίως από το είδος της χρησιμοποιούμενης μεθόδου.

Συμπεράσματα

Το doping στον αθλητισμό συνοδεύεται από σοβαρές διαταραχές της υγείας από τις οποίες οι πλέον συχνές και ιδιαίτερα επικίνδυνες αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα. Οι πιο συχνές χρησιμοποιούμενες απαγορευμένες ουσίες από τους αθλούμενους είναι τα αναβολικά στεροειδή, η ερυθροποιητίνη και τα διεγερτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ από τις μη απαγορευμένες τα συμπληρώματα διατροφής. Οι περισσότερες συστηματικές μελέτες της δράσης των ουσιών αυτών στην καρδιά και τα

αγγεία είναι πειραματικές, ωστόσο υπάρχουν αρκετές κλινικές παρατηρήσεις και ακόμη περισσότερες περιγραφές περιπτώσεων. Τα αναβολικά στεροειδή παρουσιάζουν αθηρογενετική, αγγειοσυσταστική, θρομβογενετική και απ' ευθείας στο μυοκάρδιο τοξική δράση, ενώ τα διεγερτικά του ΚΝΣ και τα διατροφικά συμπληρώματα δρουν κυρίως διαμέσου της συμπαθητικομιμητικής δράσης τους. Οι επιπλοκές είναι είτε οξείες, είτε χρόνιες. Περιγράφονται αρρυθμίες, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, μυοκαρδιοπάθειες, θρομβοεμβολικά επεισόδια και αιφνίδιος καρδιακός θάνατος.

Βιβλιογραφία

1. Δεληγιάννης Α, Αναστασάκης Α, Αντωνιάδης Λ, και συν. Κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρδιολογικό έλεγχο αθλητών. Ελληνική Καρδιολογική Επιθεώρηση. 2010; 51: 213-221.
2. Borjesson M, Urhausen A, Kouidi E, et al. Cardiovascular Evaluation of Middle-aged/Senior Individuals engaged in leisure-time sport activities: Position Stand from the sections of Exercise Physiology and Sports Cardiology of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2011; 18: 446-458.
3. Deligiannis A, Bjornstad H, Carre F, et al. ESC Study Group of Sports Cardiology Position Paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2006; 13: 687-694.
4. Basaria S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1533-1543.
5. Varro A, Baczko I. Possible mechanisms of sudden cardiac death in top athletes: a basic cardiac electrophysiological point of view Pflugers Arch. 2010; 460: 31-40.
6. A. Deligiannis, E. Kouidi. Health side effects of doping substances – cardiovascular system. Manual of International Symposium "Biomedical side effects of Doping"; Munich 2006, pp 45-54.
7. <http://www.doping-prevention.de/el.html>.
8. http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-The-Code/WADA_Anti-Doping_CODE_2009_EN.pdf.
9. http://www.wada-ama.org/Documents/World_Anti-Doping_Program/WADP-Prohibited-list/2012/WADA_Prohibited_List_2012_EN.pdf.
10. Kamanga-Sollo E, White ME, Hathaway MR, Weber WJ, Dayton WR. Effect of trenbolone acetate on protein synthesis and degradation rates in fused bovine satellite cell cultures. Domest Anim Endocrinol. 2011; 40: 60-66.
11. Madena-Pyrgaki A, Pappas C, Deligiannis A, Apostolakis M. Work capacity, contractile protein and quantitative electromyogram (EMG) changes following exercise or nandrolone decanoate treatment in experimentally induced muscle disuse atrophy in rats. Acta Endocrinol. 1979; 90: 568-576.
12. Riezzo I, De Carlo D, Neri M, Nieddu A, Turillazzi E, Fin-

- eschi V. Heart disease induced by AAS abuse, using experimental mice/rats models and the role of exercise-induced cardiotoxicity. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11: 409-424.
13. Cunha TS, Moura MJ, Bernardes CF, Tanno AP, Marcondes FK. Vascular sensitivity to phenylephrine in rats submitted to anaerobic training and nandrolone treatment. *Hypertension.* 2005; 46: 1010-1015.
 14. Dickerman RD, Schaller F, McConathy WJ. Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid use. *Cardiology.* 1998; 90: 145-148.
 15. Pearson AC, Schiff M, Mrosek D, Labovitz AJ, Williams GA. Left ventricular diastolic function in weight lifters. *Am J Cardiol.* 1986; 58: 1254-1259.
 16. Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart.* 2004; 90: 496-501.
 17. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA, Cheatham JP, Felix GL, Hofschire PJ. The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25: 1240-1245.
 18. Salke RC, Rowland TW, Burke EJ. Left ventricular size and function in body builders using anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc.* 1985; 17: 701-704.
 19. Deligiannis A, Zahopoulou E, Mandroukas K. Echocardiographic study of cardiac dimensions and function in weight lifters and body builders. *Int J Sports Card.* 1988; 5: 24-32.
 20. Zuliani U, Bernardini B, Catapano A. Effects of anabolic steroids, testosterone, and hgh on blood lipids and echocardiographic parameters in body builders. *Int J Sports Med.* 1989; 10: 62-66.
 21. Thompson PD, Sadaniantz A, Cullinane EM, et al. Left ventricular function is not impaired in weight-lifters who use anabolic steroids. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 278-282.
 22. Palatini P, Giada F, Garavelli G, et al. Cardiovascular effects of anabolic steroids in weight-trained subjects. *J Clin Pharmacol.* 1996; 36: 1132-1140.
 23. Hartgens F, Cheriex EC, Kuipers H. Prospective echocardiographic assessment of androgenic-anabolic steroids effects on cardiac structure and function in strength athletes. *Int J Sports Med.* 2003; 24: 344-351.
 24. Nottin S, Nguyen L-D, Terbah M, et al. Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2006; 97: 912-915.
 25. Krieg A, Scharhag J, Albers T, et al. Cardiac tissue doppler in steroid users. *Int J Sports Med.* 2007; 28: 638-643.
 26. Kouidi E., Anifanti M., Kaltsatou A., Deligiannis A. Effects of androgenic anabolic steroids use on left ventricular anatomy and function in strength-trained athletes. *Proceedings ESC Congress 2008, Munich 2008.*
 27. D'Andrea A, Caso P, Salerno G, et al. Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sports Med.* 2007; 41: 149-155.
 28. Turillazzi E, Perilli G, Di Paolo M, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. Side effects of AAS abuse: an overview. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11: 374-89.
 29. Ahlgrim C, Guglin M. Anabolics and cardiomyopathy in a bodybuilder: case report and literature review. *J Card Fail.* 2009; 15: 496-500.
 30. Nascimento JH, Medei E. Cardiac effects of anabolic steroids: hypertrophy, ischemia and electrical remodelling as potential triggers of sudden death. *Mini Rev Med Chem.* 2011; 11: 425-429.
 31. Hourigan LA, Rainbird AJ, Dooris M. Intracoronary stenting for acute myocardial infarction (AMI) in a 24-year-old man using anabolic androgenic steroids. *Aust N Z Med.* 1998; 28: 838-839.
 32. Wysoczanski M, Rachko M, Bergmann SR. Acute myocardial infarction in a young man using anabolic steroids. *Angiology.* 2008; 59: 376-378.
 33. Stergiopoulos K, Brennan JJ, Mathews R, Setaro JF, Kort S. Anabolic steroids, acute myocardial infarction and polycythemia: a case report and review of the literature. *Vasc Health Risk Manag.* 2008; 4: 1475-1480.
 34. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 893-901.
 35. Glazer G. Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. A literature review. *Arch Int Med.* 1991; 151: 1925-1933.
 36. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, et al. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med.* 2004; 38: 253-259.
 37. Graham MR, Grace FM, Boobier W, et al. Homocysteine induced cardiovascular events: a consequence of long term anabolic-androgenic steroid (AAS) abuse. *Br J Sports Med.* 2006; 40: 644-648.
 38. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV. Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation.* 1995; 91: 2742-2747.
 39. Ferenchick GS, Hirokawa S, Mammen EF, et al. Anabolic-androgenic steroid abuse in weight lifters: evidence for activation of the hemostatic system. *Am J Hematol.* 1995; 49: 282-288.
 40. Kahn NN, Sinha AK, Spungen AM, et al. Effects of oxandrolone, an anabolic steroid, on hemostasis. *Am J Hematol.* 2006; 81: 95-100.
 41. Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, et al. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 37: 224-230.
 42. Ebenbichler CF, Sturm W, Gönzler H, et al. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis.* 2001; 158: 483-490.
 43. Lane HA, Grace F, Smith JC, et al. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. *Eur J Clin Invest.* 2006; 36: 483-488.
 44. Kasikcioglu E, Oflaz H, Arslan A, et al. Aortic elastic properties in athletes using anabolic-androgenic steroids. *Int J Cardiol.* 2007; 114: 132-134.
 45. Santora LJ, Marin J, Vangrow J, et al. Coronary calcification in body builders using anabolic steroids. *Prev Cardiol.* 2006; 9: 198-201.
 46. Luke JL, Farb A, Virmani R. Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci.* 1990; 35: 1441-1447.
 47. Hausmann R, Hammer S, Betz P. Performance enhancing

- drugs (doping agents) and sudden death-a case report and review of the literature. *Int J Legal Med.* 1998; 111: 261-264.
48. Fineschi V, Riezzo I, Centini F, et al. Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med.* 2007; 121: 48-53.
 49. Di Paolo M, Agozzino M, Toni C, et al. Sudden anabolic steroid abuse-related death in athletes. *Int J Cardiol.* 2007; 114: 114-117.
 50. Maior AS, Menezes P, Pedrosa RC, Carvalho DP, Soares PP, Nascimento JH. Abnormal cardiac repolarization in anabolic androgenic steroid users carrying out submaximal exercise testing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2010; 37: 1129-1133.
 51. Nieminen MS, Rõmõ MP, Viitasalo M, et al. Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J.* 1996; 17: 1576-1583.
 52. Lau DH, Stiles MK, John B, et al. Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol.* 2007; 117: e86-e87.
 53. Stolt A, Karila T, Viitasalo M. QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 1999; 84: 364-366.
 54. Pereira-Junior PP, Chaves EA, Costa-E-Sousa RH, et al. Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. *Eur J Appl Physiol.* 2006; 96: 487-494
 55. Kouidi E, Koutlianos N, Kaltsatou A, Deligiannis A. Cardiac autonomic function and cardiopulmonary efficiency in power-trained athletes using anabolic steroids. *Proceedings EuroPrevent 2009, Stockholm 2009.*
 56. Gallant S, Alfano J, Chargpin M, et al. The inhibition of rat adrenal cytochrome P-45011 beta gene expression by androgens. *Endocr Res.* 1992; 18: 145-161.
 57. Beutel A, Bergamaschi CT, Campos RR. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 93: 43-48.
 58. Wagner D, Metzger R, Paul M, et al. Androgen dependence and tissue specificity of renin messenger RNA expression in mice. *J Hypertens.* 1990; 8: 45-52.
 59. Ammar EM, Said SA, Hassan MS. Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol Res.* 2004; 50: 253-255.
 60. Beutel A, Bergamaschi CT, Campos RR. Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005; 93: 43-48.
 61. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA, et al. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *Int J Sports Med.* 1988; 9: 19-23.
 62. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, et al. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med.* 1991; 12: 413-418.
 63. Grace F, Sculthorpe N, Baker J, et al. Blood pressure and rate pressure product response in males using high-dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J Sci Med Sport.* 2003; 6: 307-312.
 64. Riebe D, Fernhall B, Thompson PD. The blood pressure response to exercise in anabolic steroid users. *Med Sci Sports Exerc.* 1992; 24: 633-637.
 65. De Piccoli B, Giada F, Benetton A, et al. Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. *Int J Sports Med.* 1991; 12: 408-412.
 66. Karila TAM, Karjalainen JE, Mäntysaari MJ, et al. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med.* 2003; 24: 337-343.
 67. Bidlingmaier M, Strasburger CJ. Growth hormone. *Handb Exp Pharmacol.* 2010; 195: 187-200.
 68. Apostolakis M, Deligiannis A, Madena-Pyrgaki A. The effects of human growth hormone administration on the functional status of rat atrophied muscle following immobilization. *Physiologist.* 1980; 23(Suppl 6): S111-112.
 69. Hoffman JR, Kraemer WJ, Bhasin S, et al. Position stand on androgen and human growth hormone use. *J Strength Cond Res.* 2009; 23(5 Suppl): S1-S59.
 70. Colao A, Marzullo P, Di Somma C, Lombardi G. Growth hormone and the heart. *Clin Endocrinol.* 2001; 54: 137-154.
 71. Holt RI, Sönksen PH. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. *Br J Pharmacol* 2008; 154: 542-556.
 72. Maffei P, Martini C, Milanese A, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in acromegaly. *Int J Cardiol.* 2005; 104: 197-203.
 73. Audran M, Gareau R, Matecki S, et al. Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control. *Med Sci Sports Exerc.* 1999; 31: 639-645.
 74. Kicman AT, Cowan DA. Peptide hormones and sport: misuse and detection. *Br Med Bull.* 1992; 48: 496-517.
 75. Vergouwten PC, Collee T, Marx JJ. Haematocrit in elite athletes. *Int J Sports Med.* 1999; 20: 538-541.
 76. Noakes TD. Tainted glory. Doping and athletic performance. *N Engl J Med.* 2004; 151: 847-849.
 77. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 1181-1191.
 78. Wagner KF, Katschinski DM, Hasegawa J, et al. Chronic inborn erythrocytosis leads to cardiac dysfunction and premature death in mice overexpressing erythropoietin. *Blood.* 2001; 97: 536-542.
 79. Piloto N, Teixeira HM, Teixeira-Lemos E, et al. Erythropoietin promotes deleterious cardiovascular effects and mortality risk in a rat model of chronic sports doping. *Cardiovasc Toxicol.* 2009; 9: 201-210.
 80. Pluim BM, de Hon O, Staal JB, et al. β 2-Agonists and physical performance: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sports Med.* 2011; 41: 39-57.
 81. Sporer BC, Sheel AW, McKenzie DC. Dose response of inhaled salbutamol on exercise performance and urine concentrations. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40: 149-57.
 82. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of betaagonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest.* 2004; 125: 2309-2321.
 83. Fisher AA, Davis MW, McGill DA. Acute myocardial infarction associated with albuterol. *Ann Pharmacother.* 2004; 38: 2045-2049.

84. Kierzkowska B, Stańczyk J, Kasprzak JD. Myocardial infarction in a 17-year-old body builder using clenbuterol. *Circ J* 2005; 69: 1144-1146.
85. Wagner J. Enhancement of athletic performance with drugs. An overview. *Sports Med*. 1991; 12: 250-265.
86. Davis E, Loiacono R, Summers RJ. The rush to adrenaline: drugs in sport acting on the beta-adrenergic system. *Br J Pharmacol*. 2008; 154: 584-597.
87. George A. Central nervous system stimulants. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab*. 2000; 14: 79-88.
88. Smith HJ, Roche AH, Jausch MF, Herdson PB. Cardiomyopathy associated with amphetamine administration. *Am Heart J*. 1976; 91: 792-797.
89. Hong R, Matsuyama E, Nur K. Cardiomyopathy associated with the smoking of crystal methamphetamine. *JAMA*. 1991; 265: 1152-1154.
90. Figueredo VM. Chemical cardiomyopathies: the negative effects of medications and nonprescribed drugs on the heart. *Am J Med*. 2011; 124: 480-488.
91. de Jesus Perez V, Kudelko K, Snook S, Zamanian RT. Drugs and toxins-associated pulmonary arterial hypertension: lessons learned and challenges ahead. *Int J Clin Pract Suppl*. 2011; 169: 8-10.
92. Latics V, Weiss B. The amphetamine margin in sports. *Federation Proc*. 1981; 40: 2689-2692.
93. Cregler L, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 1986; 315: 1495-1500.
94. O'Leary ME. Inhibition of human ether-a-go-go potassium channels by cocaine. *Mol Pharmacol*. 2001; 59: 269-277.
95. Cregler L. Substance abuse in sports: The impact of cocaine, alcohol, steroids, and other drugs on the heart. In: Williams RA, editor. *The athlete and heart disease: diagnosis, evaluation and management*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. pp. 131-153.
96. Maraj S, Figueredo VM, Lynn Morris D. Cocaine and the heart. *Clin Cardiol*. 2010; 33: 264-269.
97. Brody S, Slovis C, Wrenn K. Cocaine - related medical problems. Consecutive series of 233 patients. *Am J Med*. 1990; 88: 325-331.
98. Covert J. Illicit drugs and the athlete. *Am Pharm*. 1986; 26: 39-45.
99. Billman GE. Cocaine: a review of its toxic actions on cardiac function. *Crit Rev Toxicol*. 1995; 25: 113-132.
100. Haller C, Benowitz NN. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1833-1838.
101. Zahn K, Li R, Purssell R. Cardiovascular toxicity after ingestion of 'Herbal Ecstasy'. *J Emerg Med*. 1999; 17: 289-291.
102. Zaacks S, Klein L, Tan C, Rodriguez E, Leikin J. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol*. 1999; 37: 485-489.
103. Mizia-Stec K, Gasior Z, Wojnicz R, et al. Severe dilated cardiomyopathy as a consequence of Ecstasy intake. *Cardiovasc Pathol*. 2008; 17: 250-253.
104. Samenuk D, Link MS, Homoud MK, et al. Adverse cardiovascular events temporally associated with ma huang, an herbal source of ephedrine. *Mayo Clin Proc*, 2002; 77: 12-16.
105. Chen WL, Tsai TH, Yang CC, Kuo TB. Effects of ephedra on autonomic nervous modulation in healthy young adults. *J Ethnopharmacol*. 2010; 130: 563-568.
106. Erjavec M, Coda B, Nguyen Q, Donaldson G, Rister L, Shen D. Morphine- fluoxetine interactions in healthy volunteers: analgesia and side effects. *J Clin Pharmacol*. 2000; 40: 1286-1295.
107. Bachs L, Morland H. Acute cardiovascular fatalities following cannabis use. *Forensic Sci Int*. 2001; 124: 200-203.
108. Campos DR, Yonamine M, de Moraes Moreau RL. Marijuana as doping in sports. *Sports Med*. 2003; 33: 395-399.
109. Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S, Foster ML. New glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio? *Pulm Pharmacol Ther*. 2001; 14: 221-227.
110. Sholter DE, Armstrong PW. Adverse effects of corticosteroids on the cardiovascular system. *Can J Cardiol* 2000; 16: 505-511.
111. Taskinen MR, Nikkila EA, Valimaki M, et al. Alcohol-induced changes in serum lipoproteins and in their metabolism. *Am Heart J*. 1987; 113: 458-464.
112. Vogel RA. Alcohol, heart disease, and mortality: a review. *Rev Cardiovasc Med* 2002; 3: 7-13.
113. Stason WB, Neff RK, Miettinen OS, Jick H. Alcohol consumption and nonfatal myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 603-608.
114. Deutscher S. The effects of heavy drinking on ischemic heart disease. *Prim Cardiol* 1986; 12: 40-48.
115. George A, Figueredo V.M. Alcohol and arrhythmias: a comprehensive review. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010; 11: 221-228.
116. Schmid P. Use of beta receptor blockers in performance sports. *Wien Med Wochenschr*. 1990; 140: 184-188.
117. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol*. 2001; 115: 239-252.
118. Galanello R, Piga A, Cappellini MD, et al. Effect of food, type of food, and time of food intake on deferasirox bioavailability: recommendations for an optimal deferasirox administration regimen. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 428-435.
119. Saliba W, Erdogan O, Niebauer M. Polymorphic ventricular tachycardia in a woman taking cesium chloride. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001; 24: 515-517.
120. Chung MK. Vitamins, supplements, herbal medicines, and arrhythmias. *Cardiol Rev*. 2004; 12: 73-84.
121. Martello S, Felli M, Chiarotti M. Survey of nutritional supplements for selected illegal anabolic steroids and ephedrine using LC-MS/MS and GC-MS methods, respectively. *Food Addit Contam*. 2007; 24: 258-265.
122. Geyer H, Parr MK, Koehler K, Mareck U, Schdnzer W, Thevis M. Nutritional supplements cross-contaminated and faked with doping substances. *J Mass Spectrom*. 2008; 43: 892-902.
123. Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1833-1838.
124. Appleby M, Fisher M, Martin M. Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol*. 1994; 44: 171-174.
125. Yates K, O'Connor A, Horsley C. "Herbal Ecstasy": a case series of adverse reactions. *NZ Med J*. 2000; 113: 315-317.
126. Graham T. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med*. 2001; 31: 785-807.

127. Josephson G, Stine R. Caffeine intoxication: a case of paroxysmal atrial tachycardia. *JACEP*. 1976; 5: 776-778.
128. Glover ED, Edmundson EW, Edwards SW, Schroeder KL. Implications of smokeless tobacco use among athletes. *Physician Sports Med*. 1986; 14: 95-105.
129. Connolly G, Orleans C, Kogan M. Use of smokeless tobacco in major-league baseball. *N Engl J Med*. 1988; 318: 1281-1284.
130. Gaffney GR, Parisotto R. Gene doping: a review of performance-enhancing genetics. *Pediatr Clin North Am*. 2007; 54: 807-22, xii-xiii.
131. Zhou S, Murphy JE, Escobedo JA, Dwarki VJ. Adeno-associated virus-mediated delivery of erythropoietin leads to sustained elevation of hematocrit in nonhuman primates. *Gene Ther*. 1998; 5: 665-670.
132. McKenna TA, Toriello HV. Gene doping: the hype and the harm. *Pediatr Clin North Am*. 2010; 57: 719-727.
133. Puthuchery Z, Skipworth JR, Rawal J, Loosemore M, Van Someren K, Montgomery HE. Genetic influences in sport and physical performance. *Sports Med*. 2011; 41: 845-859.