

Natuurlijke bèta-2-agonisten in sportsupplementen

FATIMA DEN OUDEN, WILLEM KOERT | In de gereguleerde sport is het gebruik van bèta-2-agonisten slechts onder strikte voorwaarden toegestaan. Bèta-2-agonisten kunnen de zuurstofopname en spiermassa van atleten vergroten en hun vetmassa verminderen. Hoewel bèta-2-agonisten officieel alleen op recept verkrijgbaar zijn, zijn er aanwijzingen dat de sportsupplementenindustrie natuurlijke stoffen met een bèta-2-adrenergene werking is gaan toepassen in bepaalde producten. Dit artikel vat samen om welke stoffen het gaat, en wat er in de wetenschappelijke literatuur over hun werking bekend is.

Volgens studies gebruikt veertig tot tachtig procent van de topsporters en fitnessfanaten supplementen die sportprestaties zouden moeten verbeteren, en veel van deze producten bevatten plantenextracten. In dit segment is de scheidslijn tussen *food* en *pharma* vervaagd, onder meer doordat sommige supplementen natuurlijke stoffen bevatten in zulke hoge concentraties dat het predicaat 'natuurlijk' discutabel is geworden. Een voorbeeld daarvan zijn de supplementen met ecdysteroiden uit spinazie, die volgens Duitse onderzoekers geïdentificeerd moeten worden als anabole, en daarmee dus thuishoren op de dopinglijst [1].

Deze vervaging kan ertoe leiden dat de sportsupplementenindustrie producten op de markt zet met zo'n sterke prestatieverbeterende werking dat ze gebruikers een relevant voordeel geven. Diezelfde producten zouden ook gezondheidsrisico's met zich mee kunnen brengen, zeker omdat sporters die prestatieverbeterende middelen gebruiken geneigd zijn om de doses van hun middelen te verhogen [2].

HIGENAMINE

In 2017 plaatste de World Anti-Doping Agency (WADA) de plantaardige stof higenamine op de dopinglijst. Op deze lijst staan stoffen die prestaties op een oneerlijke manier bevorderen, maar die ook riskant zijn. Higenamine (een alkaloïde) komt voor in de wortels van de Chinese monnikskap (*Aconitum carmichaelii* Debeaux) en de zaden van de Indische lotus (*Nelumbo nucifera* Gaertn.). De supplementenindustrie was higenamine gaan verwerken in producten die intensievere trainingen mogelijk zouden moeten maken - in de sport beter bekend als *pre-workout formulas* - en in afslanksupplementen [3]. In 2017 vonden dopingjagers deze stof bij 58 sporters [4]. In kleine humane studies verhoogt higenamine de hartslag [5]. Daarnaast stimuleert

de stof de pompfunctie van het hart [6] en laat het de concentratie vrije vetzuren in het bloed stijgen en het energieverbruik toenemen [7]. Voeg daar nog aan toe dat higenamine volgens *in vitro*-studies de luchtwegen kan verwijden [8], en het is duidelijk waarom het misschien een interessante stof voor sporters is. Maar uit de studies wordt ook duidelijk dat higenamine bijwerkingen kan hebben, zoals hartkloppingen, pijn op de borst, een droge mond en hoofdpijn [9].

In bioactiviteitsonderzoek kwam aan het licht dat higenamine de bèta-2-adrenoreceptor activeert [10]. Dat is, gezien de effecten en bijwerkingen van higenamine, nauwelijks verrassend. Deze effecten zijn identiek aan die van farmacologische bèta-2-agonisten, zoals formoterol en salbutamol. De WADA stelt dat *alle* bèta-2-agonisten op de dopinglijst horen, dus ook higenamine.

Op de dopinglijst staan stoffen die prestaties op een oneerlijke manier bevorderen, maar die ook riskant kunnen zijn. Bèta-2-agonisten kunnen schadelijk zijn omdat ze de hartslag en de bloeddruk verhogen, waardoor de kans op cardiovasculaire incidenten toeneemt. In het geval van higenamine wordt die kans nog vergroot doordat veel producenten van sportsupplementen slordig te werk gaan. Toen onderzoekers van Harvard Medical School en het Nederlandse Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu 24 supplementen met higenamine analyseerden, bleek de hoeveelheid higenamine te variëren van minder dan 0,01 tot 200% van wat het label vermeldde [11].

MEER NATUURLIJKE BÈTA-2-AGONISTEN

In sportsupplementen die op dit moment op de markt zijn, zitten voor zover we hebben kunnen achterhalen nog vier andere

natuurlijke stoffen die volgens studies de bèta-2-adrenoreceptor stimuleren. Supplementenproducenten combineren deze stoffen vaak met cafeïne [12], een milde stimulerende verbinding die de biologische effecten van bèta-2-agonisten versterkt [13]. Een van deze natuurlijke stoffen staat al op de dopinglijst van de WADA. Dat is octopamine, een stof die onder meer in bittere sinaasappel (*Citrus aurantium* L.) voorkomt [14]. Een andere natuurlijke bèta-2-agonist is synefrine, een stof die onder andere ook in citrusvruchten voorkomt. Bewegingswetenschappers hebben synefrine meerdere keren bestudeerd, maar de WADA acht het niet nodig om deze verbinding op de dopinglijst te zetten [15]. De WADA houdt echter het gebruik van synefrine door »



AFBEELDING 1 | Chinese monnikskap (*Aconitum carmichaelii*).
Foto BotBln

sporters wel in de gaten. Zowel octopamine als synephrine interacteren overigens niet exclusief met de bèta-2-adrenoceptor, maar ook met andere adrenerge receptoren [16-17].

Minder bekende natuurlijke bèta-2-agonisten zijn halostachine en de clovamidederivaten; twee natuurlijke verbindingen die niet met naam op de dopinglijst staan, maar daar misschien wel op hun plaats zouden zijn.

HALOSTACHINE

De chemische structuur van de alkaloïde halostachine, aanwezig in *Halostachys belangeriana* (Moq.) Botsch. [18], Engels raaigras (*Lolium perenne* L.) en rietzwenkgras (*Festuca arundinacea* Schreb.) [19], laat zich beschrijven als een vereenvoudigde versie van efedrine. Sommige producenten van sportsupplementen zetten halostachine in poeder- of capsulevorm in de markt als energiesupplement, afslanksupplement of pre-workoutproduct, soms in zuivere vorm. Dierstudies en humaan onderzoek naar de prestatieverbeterende of afslankende werking van halostachine zijn er echter nog niet. Wel hebben *in vitro*-studies aangetoond dat halostachine interacteert met de bèta-2-receptor [20]. De bèta-2-adrenerge werking van halostachine is, vergeleken met die van adrenaline en isoprenaline, betrekkelijk gering [21]. Productontwerpers kunnen de effectiviteit (en de kans op bijwerkingen!) van supplementen met halostachine mogelijk vergroten door er een natuurlijke MAO-B-remmer zoals hordenine aan toe te voegen. In het lichaam speelt MAO-B een belangrijke rol bij de omzetting van halostachine in inactieve metabolieten [22]. Er zijn supplementen met halostachine op de markt waaraan ook daadwerkelijk hordenine of andere MAO-B-remmers zijn toegevoegd.

CLOVAMIDEDERIVATEN

Clovamide en zijn analogen N-caffeoyldopamine en N-coumaroyldopamine zijn onder meer aanwezig in een klaversoort (*Trifolium pallidum* Waldst. & Kit.) [23] en de cacaoplant (*Theobroma cacao* L.) [24]. Deze stoffen hebben een chemische structuur met een dopaminedeel en een kofiezuurdeel. Webwinkels verkopen vaak supplementen met cacao-extracten met relatief hoge concentraties N-caffeoyldopamine en N-coumaroyldopamine. Vaak hebben deze supplementen de claim dat ze de vetmassa zouden verminderen en de spiermassa zouden vergroten, en soms ook dat ze sporters in staat zouden stellen om intensiever te trainen. Er zijn echter geen

humane studies of dierstudies bekend die deze claims kunnen onderbouwen. Wel zijn er *in vitro*-studies waaruit blijkt dat N-caffeoyldopamine en N-coumaroyldopamine waarschijnlijk interacteren met de adrenerge bèta-2-receptor [25]. Na inname worden N-caffeoyldopamine en N-coumaroyldopamine betrekkelijk snel gemetaboliseerd in inactieve stoffen, waardoor de biologische beschikbaarheid van deze stoffen beperkt is [26]. Supplementenmakers kunnen dit volgens een patent uit 2014 [27] ondervangen door een natuurlijke remmer van het enzym COMT - zoals de groene theecatechine EGCG - aan hun producten toe te voegen. COMT is betrokken bij de omzetting van deze stoffen in actieve metabolieten. Er zijn supplementen met N-caffeoyldopamine en N-coumaroyldopamine op de markt waarvoor daadwerkelijk EGCG is toegevoegd.

SLOT

De EU-regelgeving stelt weliswaar paal en perk aan de vrije verkoop van supplementen, maar via webwinkels van bedrijven buiten Europa zijn supplementen met natuurlijke bèta-2-agonisten als halostachine en clovamidederivaten inmiddels binnen bereik van sporters gekomen. In hoeverre de supplementenindustrie, gewapend met innovatiedrang en niet te onderschatten biochemische creativiteit, erin geslaagd is om (natuurlijke) producten te maken die sportprestaties verbeteren, weten we niet. Of deze producten veilig zijn weten we ook niet. Daarom verdienen sportsupplementen meer aandacht.

F. (Fatima) den Ouden MSc. is chemicus. Dit artikel is gebaseerd op een Writing Assignment die zij voor de Dopingautoriteit verrichte in het kader van haar masteropleiding Toxicology and Environmental Health aan de universiteit van Utrecht. Ir. W. (Willem) Koert is wetenschappelijk medewerker bij de Dopingautoriteit. Hij bestudeert onder meer het grijze gebied tussen supplementen en doping. Reacties naar: w.koert@dopingautoriteit.nl.

REFERENTIES [1] Isenmann E *et al.* Ecdysteroids as non-conventional anabolic agent: performance enhancement by ecdysterone supplementation in humans. *Arch Toxicol.* 2019;93(7):1807-1816. [2] Maughan RJ. The use and abuse of dietary supplements by athletes. In: Hausswirth C. *Nutrition and performance in sport.* INSEP-Éditions, Paris 2015:137-42. [3] Grucza K *et al.* The use of a valid and straightforward method for the identification of higenamine in dietary supplements in view of anti-doping rule violation cases. *Drug Test Anal.* 2019;11(6):912-917. [4] WADA. *Anti-Doping Testing Figures. Samples Analyzed and Reported by Accredited Laboratories in ADAMS 2017:17.* Integraal beschikbaar op wada-ama.org. Geraadpleegd op 18-11-2019. [5] Feng S *et al.* A phase I study on pharmacokinetics and pharmacodynamics of higenamine in healthy Chinese subjects. *Acta Pharmacol Sin.* 2012;33(11):1353-1358. [6] Liu X *et al.* Measurement

of effects of the Chinese herbal medicine higenamine on left ventricular function using a cardiac probe. *Eur J Nucl Med.* 1983;8(6):233-236. [7] Lee SR *et al.* Acute oral intake of a higenamine-based dietary supplement increases circulating free fatty acids and energy expenditure in human subjects. *Lipids Health Dis.* 2013;12:148. [8] Tsukiyama M *et al.* Beta2-adrenoceptor-mediated tracheal relaxation induced by higenamine from *Nandina domestica* Thunberg. *Planta Med.* 2009;75(13):1393-9. [9] Zhang N *et al.* Applications of higenamine in pharmacology and medicine. *J Ethnopharmacol.* 2017;196:242-252. [10] Bai G *et al.* Identification of higenamine in *Radix Aconiti Lateralis* Preparata as a beta2-adrenergic receptor agonist. *Acta Pharmacol Sin.* 2008;29(10):1187-1194. [11] Cohen PA *et al.* The stimulant higenamine in weight loss and sports supplements. *Clin Toxicol.* 2019;57(2):125-130. [12] Marles R. Synephrine, Octopamine and Caffeine Health Risk Assessment (HRA) Report. Health Canada. 2011. [13] Liu AG *et al.* The effect of caffeine and albuterol on body composition and metabolic rate. *Obesity* 2015; 23(9):1830-1835. [14] Pellati F. *et al.* Fast high-performance liquid chromatography analysis of phenethylamine alkaloids in Citrus natural products on a pentafluorophenylpropyl stationary phase. *J Chromatogr A.* 2007;1165(1-2):58-66. [15] Gutiérrez-Hellín J. *et al.* Acute p-synephrine ingestion increases fat oxidation rate during exercise. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(2):362-368. [16] Visentin V. *et al.* Dual action of octopamine on glucose transport into adipocytes: Inhibition via beta(3)-adrenoceptor activation and stimulation via oxidation by amine oxidases. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;299(1):96-104. [17] Carpéné C. *et al.* Selective activation of β3-adrenoceptors by octopamine: Comparative studies in mammalian fat cells. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1999;359(4):310-321. [18] Syrneva YI. The pharmacology of the new alkaloid halostachine. *Farmakologiya i Toksikologiya* 1941;4:45-51. [19] Bush LP. *et al.* Isolation and separation of tall fescue and ryegrass alkaloids. *J Chromatogr.* 1975 Aug 20;111(1):165-170. [20] Liapakis G. *et al.* Synergistic contributions of the functional groups of epinephrine to its affinity and efficacy at the beta2 adrenergic receptor. *Mol Pharmacol.* 2004;65(5):1181-1190. [21] Ambrosio C. *et al.* Different structural requirements for the constitutive and the agonist-induced activities of the β2-adrenergic receptor. *J Biol Chem.* 2005;280(25):23464-23474. [22] Suzuki O. *et al.* Oxidation of synephrine by type A and type B monoamine oxidase. *Experientia.* 1979;35(10):1283-1284. [23] Kolodziejczyk J. *et al.* Clovamide-rich extract from *Trifolium pallidum* reduces oxidative stress-induced damage to blood platelets and plasma. *J Physiol Biochem.* 2011;67(3):391-399. [24] Arlorio M. *et al.* Roasting impact on the contents of clovamide (N-caffeoyl-L-DOPA) and the antioxidant activity of cocoa beans (*Theobroma cacao* L.). *Food Chem.* 2008;106(3):967-975. [25] Park JB. N-Coumaroyldopamine and N-caffeoyldopamine increase cAMP via beta 2-adrenoceptors in myelocytic U937 cells. *FASEB J.* 2005;19(6):497-502. [26] Aprotosoaia A. *et al.* The cardiovascular effects of cocoa polyphenols - An overview. *Diseases.* 2016;4(4):39. [27] Kim KS. *et al.* Increasing bioavailability of N-coumaroyldopamine through co-administration with a catechol-O-methyltransferase (COMT) inhibitor. Patent; US 2014/0107050A1.