



Gal Žvegelj^{1,2},
Tadej Jug^{1,3}, Lovro Žiberna^{1,4}

Neželeni učinki uporabe anaboličnih androgenih steroidov: posledice za zdravje športnikov

Izvleček

Anabolični androgeni steroidi (AAS) so najbolj pogosto uporabljena farmakološka skupina iz Liste prepovedanih snovi in postopkov v namene dopinga pri vrhunskih športnikih, prav tako so zelo razširjeni med rekreativnimi športniki, adolescenti in ostalimi odraslimi. Uporaba AAS je povezana s številnimi neželenimi učinki, ki smo jih v tem preglednem članku predstavili po organskih sistemih.

Ključne besede: anabolični androgeni steroidi, doping, antidoping, neželeni učinki, toksičnost.

Adverse side effects of the use of anabolic androgenic steroids: consequences for athletes' health

Abstract

Anabolic androgenic steroids (AAS) are the most commonly used pharmacological group on the List of Prohibited Substances and Methods among elite athletes. In addition, they are also widely used by recreational athletes, adolescents and other adults. The use of AAS is associated with numerous adverse side effects, which we will address in this review paper by organ systems.

Keywords: anabolic androgen steroids, anti-doping, doping, adverse effects, toxicity.

■ Uvod

Anabolični androgeni steroidi (AAS) so najbolj pogosto uporabljena farmakološka skupina iz Liste prepovedanih snovi in postopkov (LPSP) v namene dopinga pri vrhunskih športnikih – v letu 2018 je bilo 44 % vseh nasprotnih analitičnih najdb iz te skupine (WADA, 2019). Globalna prevalenca kaže, da uporaba AAS presega tekmovalni šport, saj je kadarkoli v življenjskem obdobju 6,4 % moških in 1,6 % žensk uporabilo AAS (Sagoe, Molde, Andreassen, Torsheim in Pallesen, 2014). Zaskrbljujoči so podatki o naraščajoči uporabi AAS med adolescenti in mlajšimi odraslimi, ki kažejo, da se AAS preprosto dobijo na črnem trgu preko spletnega nakupa in dostave na dom (B. P. Brennan, G. Kanayama in H. G. Pope, 2013). Trenutno je nekaj stotisoč spletnih strani, kjer je moč kupiti AAS, prav tako številne vsebujejo informacije in natančne protokole glede upora-

be (B. P. Brennan, G. Kanayama in H. G. Pope, Jr., 2013). Raziskava na obiskovalcih fitnessov v Nemčiji je pokazala, da 13,5 % obiskovalcev uporablja AAS, in sicer je kar 48,1 % snovi prišlo iz zdravstvenega sistema (Raschka, Chmiel, Preiss in Boos, 2013; Striegel idr., 2006). Zdravniki, ki so bili vključeni v predpisovanje dopinga, so poleg predpisovanja AAS na recept tudi izvajali zdravstveni monitoring pri 32,1 % uporabnikov (Striegel idr., 2006). V isti raziskavi se je pokazala tudi vključenost farmacevtov v lekarnah, saj vsi AAS, ki so jih uporabniki domnevno kupili v lekarnah, niso bili izdani na recept (Striegel idr., 2006). Zloraba AAS torej ne obstaja le v vrhunskem športu v namene izboljšanja telesnih zmogljivosti, temveč postaja pomemben javnozdravstveni, kriminalistični, sociološki in psihološki problem. V tem prispevku bomo predstavili neželene učinke AAS, ki lahko resno ogrozijo zdravje uporabnikov.

■ Anabolični androgeni steroidi (AAS) – predstavitev molekulske strukture

Endogeni androgeni so odgovorni za razvoj moškega reprodukcijskega sistema pri fetusu, kasneje pa za razvoj sekundarnih spol-

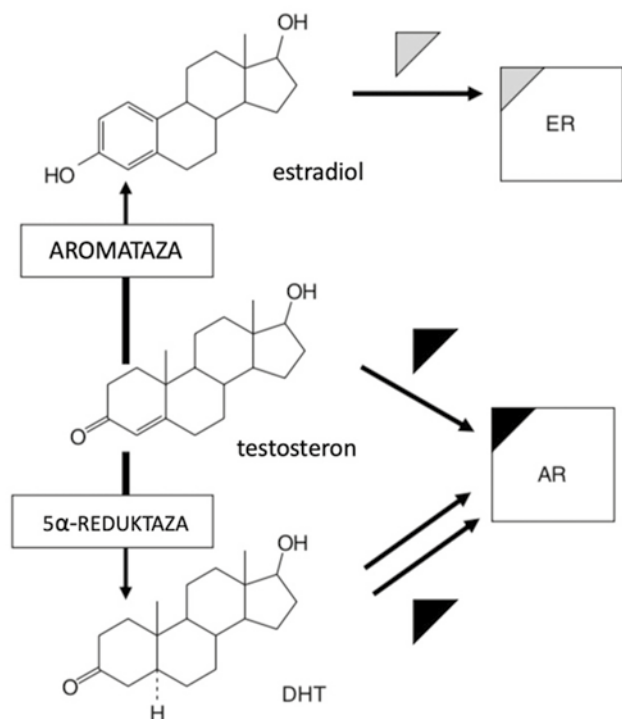
¹SLOADO, Slovenska antidoping organizacija

²Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP)

³Zdravstveni dom Celje, Diagnostični center Medicine dela, prometa in športa

⁴Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

nih znakov v obdobju pubertete. Pomembni so tudi za rast mišic in kosti. Najpomembnejši med njimi je testosteron, ki se v 95 % sintetizira v Leydigovih celicah testisov, preostali del pa nastane v nadledvičnih žlezah in ovarijih ali iz perifernega metabolizma šibkejših androgenov (androstendion, dehidroepiandrosteron (DHEA) in androstendiol) (Payne in Hales, 2004). Poleg testosterona spada med biološko najaktivnejše tudi 5 α -dihidrotestosteron (DHT), ki nastane z redukcijo s pomočjo encima 5 α -reduktaze (Kicman, 2008). Del učinkov v telesu je tudi posledica aromatizacije testosterona s pomočjo encima aromataze v estrogen (Payne in Hales, 2004) – kot je shematsko prikazano na Sliki 1.



Slika 1. Testosteron in presnova v tarčnih tkivih – povzeto po (Kicman, 2008).

Testosteron se lahko neposredno veže na androgeni receptor (AR). V določenih tarčnih tkivih je podvržen presnovi. S pomočjo encima 5 α -reduktaze se ireverzibilno pretvori v 5 α -dihidrotestosteron (DHT), ki ima večjo afiniteto vezave na AR. Drug način pretvorbe testosterona poteče preko encima aromataze, ki ga pretvori v estradiol. Estradiol se veže na estrogenske receptorje (ER).

Molekulska strukturo testosterona sestavljajo en 5-členski in trije 6-členski ogljikovi obroči, kar z dvema stranskima metilnima skupinama pomeni skupno 19 ogljikovih atomov. Na tretjem C-atomu ima molekula okso skupino, hidroksilna skupina pa se nahaja na mestu 17 β (Kicman, 2008). Spreminjanje kemijske strukture testosterona je razmeroma enostavno, saj obstoji veliko primernih modifikacijskih mest na molekuli, kot na primer dodajanje ali odstranjevanje dvojnih vezi, reduciranje keto skupino (na C3), esterifikacija hidroksilne skupine (na C17), substitucija s heteroatommi (halogeni), adicija ogljikovodikovih verig in/ali heterocikličnih obročev (Abushareeda idr., 2014; Kazlauskas, 2010). S spremembami pride do spremembe farmakokinetičnih (biološka uporabnost, poraz-

delitev po telesu, presnova v telesu, razpolovna doba itd.) in farmakodinamičnih lastnosti snovi (biološka učinkovitost, toksičnost) (Kazlauskas, 2010). Poznamo več sto različnih molekul AAS (analogi testosterona), ki se imenujejo tudi dizajnerski steroidi, katerih namen je omogočiti športnikom izboljšanje telesne zmogljivosti za doseganje vrhunskih tekmovalnih rezultatov, hkrati pa otežiti detekcijo le-teh v odvzetih bioloških vzorcih na dopinških testih (Kazlauskas, 2010; Kicman, 2008; Voelker, Lorenz in Litzau, 2019).

Hiter in učinkovit razvoj novih snovi iz strani večjih držav je krojil številne vrhunske rezultate na največjih tekmovanjih ob koncu 20. stoletja. Zato je bil pomemben moderni ukrep v protidopinškem boju, da smo prepovedali tudi vse snovi, ki niso nujno s svojim imenom navedene na LPSP, vendar imajo podobno kemično zgradbo ali podoben biološki učinek kot navedene snovi. Ta ukrep je bil uveden, da se prepreči sintezno spreminjanje zdravilnih učinkovin (npr. razvoj dizajnerskih steroidov) z namenom, da se ohrani ali izboljša farmakodinamični učinek, hkrati pa bi bila snov kemično drugačna od navedene na LPSP in torej ne bi bila prepovedana. Moderni razvoj novih analiznih metod v protidopinške namene danes omogoča detekcijo vnosa vseh AAS ne glede na kemijsko strukturo – tudi zunanji vnos zelo nizkih odmerkov endogenih steroidov, kot je na primer testosteron (Van Renterghem idr., 2020).

■ Mehanizem delovanja in učinki AAS na telo

AAS posredujejo svoje učinke preko vezave na androgeni receptor (AR), ki je transkripcijski faktor v citoplazmi celic. Nastali kompleks androgen – AR potuje iz citoplazme v celično jedro in vpliva na izražanje številnih genov; prav tako pa lahko pride tudi do negenomskih učinkov preko aktivacije membranskih androgenskih receptorjev in aktivacije določenih znotrajceličnih signalnih poti (Lu idr., 2006). V splošnem lahko učinke AAS razdelimo na androgene in anabole.

Androgene učinke povezujemo z maskulinizacijo telesa (primarni in sekundarni spolni znaki), medtem ko anabole učinke z indukcijo rasti in sintezo proteinov. Anabolizem poteka predvsem v mišicah (povečana mišična masa in moč) in skeletu (povečana kostna gostota in trdnost kosti) (Kutscher, Lund in Perry, 2002). AAS pri hipogonadalnih moških in v obdobju pubertete povečajo mišično maso in sintezo proteinov. Nekaj časa ni bilo jasno, kako lahko z zlorabo anaboličnih steroidov evgonadalni odrasli moški dosežejo podobne učinke, če so pri fizioloških koncentracijah testosterona AR zasičeni. Vendar so ugotovili, da uporaba suprafizioloških odmerkov AAS poveča izražanje genov za AR, kar privede do anaboličnih učinkov (Sheffield-Moore idr., 1999). Podobno tudi konstanten trening povečuje izražanje in sintezo AR, kar pomeni, da imajo ekso-genno vneseni AAS več vezavnih mest (Bamman idr., 2001).

Razvili so tudi AAS, ki imajo bolj izraženo anabolo delovanje v primerjavi z androgenim (višji anabolo-androgeni indeks). Eden izmed pristopov je uporaba tistega AAS, katerega učinki so odvisni tudi od aktivnosti encima 5 α -reduktaze, ki se nahaja pretežno v reproduktivnih organih, npr. testisih, ovarijih, prostati in ostalih. Tak primer je nandrolon (19-nortestosteron), ki ima visoko afiniteto za vezavo na AR, medtem ko ima njegov 5 α -metabolit (5 α -dihidro-19-nortestosteron) nižjo afiniteto. Tako se anabolični učinki nandrolona močnejše izrazijo (učinki na mišično-skeletni sistem), medtem

ko je manj učinkov na androgena tkiva (Bergink, Janssen, Turpijn in van der Vies, 1985).

Nekateri AAS lahko tudi zavirajo katabolizem, ker se z majhno afiniteto vežejo na glukokortikoidne receptorje kot antagonisti receptorjev (Hickson, Czerwinski, Falduto in Young, 1990). Tako zavirajo vezavo glukokortikoidov na svoje receptorje v skeletnih mišicah, ki so odgovorni za katabolne učinke (Seene in Viru, 1982).

■ Neželeni učinki AAS

Molekule AAS so lipofilne, zato prehajajo celične membrane s pasivno difuzijo. Ker imajo po aplikaciji v telo tudi odlično porazdelitev po telesu, lahko torej dosežejo večino organov in vplivajo na njihovo delovanje. AAS se klinično uporabljajo za zdravljenje hipogonadizma, kaheksije pri kroničnih stanjih pri raku, pri anemiji povezani z levkemijo ali ledvično odpovedjo in ostalih (Basaria, Wahlstrom in Dobs, 2001). Uporaba AAS v terapevtske namene je sorazmerno varna, saj zdravnik glede na potek zdravljenja in razmerja med koristjo in tveganjem aplikacije določa odmerek oz. trajanje samega zdravljenja z AAS. V nasprotju pa je samo-administracija v športne in/ali estetske namene pri zdravih posameznikih precej nevarna, saj gre tukaj v večini za velike odmerke, dolgotrajno aplikacijo in velikokrat tudi souporabo drugih dopinških snovi (inzulin in rastni hormon). Klasični doping z AAS namreč presega klinične odmerke za 5 do 20-krat; nadomestna testosteronska terapija znaša 200 mg testosterona vsaka 2 tedna, medtem ko športniki administrirajo AAS tudi v odmerkih 1000 mg ali več ekvivalentov testosterona vsak teden (Parkinson in Evans, 2006).

Številne podatke o neklinični uporabi AAS in njihovih učinkov smo dobili iz samoporočanja uporabnikov, ker iz etičnih razlogov ni mogoče narediti randomizirane, dvojno slepe perspektivne klinične študije o toksičnih učinkih uporabe AAS na zdravih posameznikih. Objavljene raziskave kažejo, da je večina športnikov občutila neželene učinke tako v obdobju uporabe AAS, kot tudi po prenehanju jemanja AAS (Strauss, Liggett in Lanese, 1985; Strauss, Wright, Finerman in Catlin, 1983; Yesalis idr., 1988). Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so uporabniki samoporočali pri vsaj 40 % moških, so bili povišan spolni nagon, pojav aken, večja poraščenost in agresivnost. Manj pogosto poročani neželeni učinki pa so bili zadrževanje tekočine v telesu, povišan krvni tlak, nespečnost, povečana razdražljivost, zmanjšan libido, povečan apetit, povečano potenje, povečano dobro počutje, epizode depresije, izguba las in ginekomastija (Strauss idr., 1983; Yesalis idr., 1988). Ženske uporabnice so najpogostejše poročale o znižanju tona glasu, povečani poraščenosti po obrazu, povečanju klitorisa, večji agresivnosti in povečanem apetitu. Tem neželenim učinkom so z manjšo pogostnostjo sledili pojav aken, zadrževanje tekočine v telesu in nihanje libida (Strauss idr., 1985).

Neželeni učinki so številni in jih razdelimo glede na to, kateri organski sistemi so prizadeti. Prav tako pa se določeni stranski učinki pojavijo le pri moškem ali ženskem spolu ter pri otrocih. V Tabeli 1 so prikazani neželeni učinki oziroma klinični zapleti pri uporabi AAS, ki so v nadaljevanju bolj natančno opredeljeni po posameznih organskih sistemih.

Tabela 1

Pregled neželenih učinkov in kliničnih zapletov zaradi uporabe anaboličnih androgenih steroidov po organskih sistemih. Povzeto po preglednem članku (Nieschlag in Vorona, 2015; Turillazzi idr., 2011)

Mišično-skeletni sistem

rabdomioliza
pretrganje kit
poškodbe mišičnih ligamentov
prehitro zaprtje epifize (pri adolescentih)
herniacija medvretenčnih diskov

Srčno-žilni sistem

dislipidemija: ↑ LDL, ↓ HDL, ↓ ApoA1
koronarna srčna bolezen
akutni miokardni infarkt
hipertenzija
nepravilnosti v EKG signalu (dolžina QRS > 114 ms)
motnje v srčnem ritmu
hipertrofija levega ventrikla
hipertrofična kardiomiopatija
dilatativna kardiomiopatija
srčno popuščanje
nenadna srčna smrt

Krvni sistem: hematopoeza in koagulacija

↑ hematopoeza: ↑ eritrocitov, ↑ hematokrit, ↑ hemoglobin
policitemija
hiperkoagulabilnost
venski tromboembolizmi
arterijski tromboembolizmi
možganska kap

Jetra

holestaza, hiperbilirubinemija
steatoza
pelioza
adenomi
hepatocelularni karcinom
jetrna koma

Ledvice

↑ kreatinin, ↑ cistatin c
glomeruloskleroza
ledvična odpoved

Duševne motnje in obnašanje

razdražljivost
živčnost, vznemirjenost
agresivnost
nepremišljeno obnašanje
samodestruktivno obnašanje
odvisnost od AAS

odtegnitveni sindrom od AAS

depresija

samomorilne misli

Koža

akne

strije (*stria distensae*)

prekomerno znojenje

alopecija

hirzutizem

Moške reprodukativne funkcije

atrofija testisov

zmanjšana spermatogeneza

neploidnost

izguba libida

erektilna disfunkcija

ginekomastija in povečane prsne bradavice

hiperplazija prostate

z anaboličnimi steroidi inducirani hipogonadizem

Ženske reprodukativne funkcije

anovulacija

amenoreja

dismenoreja

neploidnost

atrofija dojki

disfonija

poglobitev vokala (nižji ton)

■ Mišično-skeletni sistem

Glavni motiv za uporabo AAS pri športnikih in ostalih uporabnikih je anabolni učinek na skeletne mišice (muskulotropni učinek) in posledično povečanje mišične moči, kar povečuje telesne sposobnosti športnika. Zanimivo je, da imajo odmerki testosterona, ki se uporabljajo v terapevtske namene, malo anaboličnih učinkov pri zdravih posameznikih (Elashoff, Jacknow, Shain in Braunstein, 1991). Suprafiziološki odmerki pa so nedvoumno potrdili, da AAS povečujejo mišično maso in moč (Bhasin, Storer, Berman, Callegari, Clevenger in Phillips, 1996). Glavni učinek je hipertrofija mišičnih vlaken tipa I in tipa II, povečanje števila mišičnih jeder in števila kapilar na mišično vlakno (Yu idr., 2014).

Testosteron prav tako vpliva na tvorbo periosta, na rast kosti in kostno gostoto. To tudi pojasni, zakaj imajo moški v povprečju večjo kostno gostoto od žensk (Vanderschueren idr., 2004). Uporaba AAS pri otrocih v adolescenci lahko privede do prehitrega zaprtja epifizne rastne cone, kar privede do zaostanka v rasti. Posledično imajo ti športniki nižjo telesno višino od pričakovane (Przkora idr., 2005; Rolf in Nieschlag, 1998).

Nimamo podatkov, ali kronični vnos AAS vpliva na večjo ali nižjo pojavnost osteoporoze oziroma ali ima vpliv na pojavnost zlomov kosti.

Rast mišic in posledično povečana mišična moč pri vnosu AAS pa ne privede do vzporednega enakovrednega povečanja moči mišičnih tetiv, zato prihaja do večjega števila pretrganja tetiv (Hall in Hall, 2005). Raziskava, ki je preučevala profesionalne igralce ameriškega nogometa, je ugotovila, da imajo uporabniki AAS za razliko od kontrolne skupine športnikov večje število herniacij medvretenčnih ploščic, poškodb kolenskih vezi in meniskusov ter poškodb gleženjskih in komolčnih sklepov (Horn, Gregory in Guskiewicz, 2009).

Zanimiv pojav pri uporabnikih AAS, ki uporabljajo predvsem intramuskularne injekcije, so lokalne reakcije, ki lahko privedejo do heterotopične osifikacije v skeletnih mišicah (*myositis ossificans*) (Schutzel, Johnson in Rosenthal, 2014).

■ Srčno-žilni sistem

Uporaba AAS je povezana s pojavom resnih srčno-žilnih zapletov pri mladih športnikih, vključujoč kardiomiopatijo, atrijsko fibrilacijo, QT disperzijo, miokardni infarkt, možgansko kap, motnje v strjevanju krvi, ventrikularno trombozo, sistemski embolizem in akutno srčno odpoved (Dickerman, McConathy, Schaller in Zachariah, 1996; Nieminen idr., 1996). Večina študij je potrdila dvig sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka kot posledico visokih odmerkov uporabe AAS že po 4 tednih uporabe (Kleiner, Calabrese, Fiedler, Naito in Skibinski, 1989; Kuipers, Wijnen, Hartgens in Willems, 1991). Opazili so dvig sistoličnega in diastoličnega tlaka za okoli 10–12 mm Hg pri normotenzivnih športnikih po 10 tednih uporabe visokih odmerkov AAS (Kuipers idr., 1991; Lenders idr., 1988). Po prenehanju režima uporabe AAS se je krvni tlak povrnil na normalne vrednosti v roku nekaj tednov (Kuipers idr., 1991). Uporaba AAS vodi do povišanega krvnega tlaka zaradi mineralokortikoidnih lastnosti AAS, ki vodijo do zadrževanja natrija in vode v telesu (Beutel, Bergamaschi in Campos, 2005; Grace, Sculthorpe, Baker in Davies, 2003). Druga razlaga je, da pride do povišanega krvnega tlaka zaradi povečanega minutnega volumna in povečanega perifernega upora (Beutel idr., 2005).

Vnos AAS vpliva tudi na presnovo holesterola in privede do dislipidemij. Pri zdravljenju z nižjimi odmerki ni prišlo do sprememb v vrednostih celokupnega holesterola, pri nekaterih se je povečal, pri drugih pa celo zmanjšal (Freed, Banks, Longson in Burley, 1975; Kuipers idr., 1991). Pomembno pa je, da visoki odmerki AAS znižajo raven lipoproteinov visoke gostote (HDL) in njihovih podfrakcij, kar je eden izmed pomembnejših dejavnikov tveganja za nastanek srčno-žilnih bolezni (Hartgens, Rietjens, Keizer, Kuipers in Wolffendbuttel, 2004). Vrednost HDL hitro upade v prvih dnevih uporabe AAS in po 8-tednih doseže plato (Hartgens idr., 2004; Thompson idr., 1989). Padec HDL (okoli 39–70 %) je odvisen od odmerka in vrste aplicirane spojine (L. I. Cohen, Hartford in Rogers, 1996; Glazer, 1991; Hartgens idr., 2004; Kleiner idr., 1989; Kuipers idr., 1991; Lenders idr., 1988). Tega je moč razložiti s povečanim izražanjem encima jetrne trigliceridne lipaze, ki je odgovorna za presnovo HDL (Applebaum-Bowden, Haffner in Hazzard, 1987; Thompson idr., 1989). Pri lipoproteinih nizke gostote (LDL) pa pride do zvišanja serumskih vrednosti, kar naj bi se dogajalo po enakem vzorcu kot padec HDL. Prav tako je sprememba plazemskih koncentracij odvisna od režima odmerjanja, vrste uporabljenih AAS in odmerkov (Kleiner idr., 1989; Lenders idr., 1988). Vrednosti trigliceridov se pri večini študij niso spremenile (Hartgens idr., 2004; Kleiner idr., 1989; Kuipers idr., 1991). Nekatere raziskave so potrdile znižanje se-

rumskih vrednosti zaščitnega apolipoproteina apoA1 in zvišanje vrednosti aterogenega apoB (Hartgens idr., 2004; Thompson idr., 1989). Dislipidemija je prisotna še nekaj mesecev po prenehanju vnosa AAS, odvisno od trajanja uporabe AAS (Hartgens idr., 2004). AAS delujejo dodatno aterogeno, saj vplivajo tudi na večje izražanje adhezivnih molekul na površini endotelija, kar poveča celično adhezijo monocitov na endotelijske celice (McCrohon, Jessup, Handelsman in Celermajer, 1999).

Uporaba AAS je povezana s povečanim tveganjem za tromboembolične dogodke. AAS zavirajo fibrinolitično aktivnost, sintezo prostaciklina, povečujejo agregacijo trombocitov, povečujejo tvorbo trombina in plazmina (Ferenchick, Hirokawa, Mammen in Schwartz, 1995; Nieminen idr., 1996). Opisani učinki se lahko pri športnikih med intenzivno telesno aktivnostjo še dodatno okrepijo zaradi dehidracije (večji hematokrit in povečana viskoznost krvi) in povečanega kateholaminergičnega tonusa (povečan žilni tonus zaradi aktivacije α -adrenergičnih receptorjev na gladkih mišičnih celicah) (Deligiannis idr., 2006). Opisanih je več kliničnih primerov, kjer je uporaba AAS pripeljala do akutnega srčnega infarkta pri mladih športnikih (Wysoczanski, Rachko in Bergmann, 2008).

Kronična uporaba AAS je povezana z endotelijsko disfunkcijo. Pri bodibilderjih, ki redno uporabljajo AAS, so z ultrazvočnimi meritvami zaznali zmanjšane sposobnosti razširitve brahialne arterije (od pretoka odvisna vazodilatacija, FMD) (Ebenbichler idr., 2001; Sader, Griffiths, McCredie, Handelsman in Celermajer, 2001). Prav tako imajo večjo debelino intima-medije (IMT) na skupni karotidni arteriji (Sader idr., 2001).

Uporaba AAS je povezana tudi z direktnimi škodljivimi učinki na srčne mišične celice. Uporaba AAS privede do hipertrofije, nastanka fibroze in uničenja mitohondrijev v srčni mišici, motenj v koronarni mikrocirkulaciji ter slabše sistolične in diastolične funkcije (Riezzo idr., 2011). Obdukcije športnikov, ki so uporabljali AAS, so pokazale morfološke spremembe srčne mišice, kot so povečani miociti z znotrajceličnim kopičenjem kolagena (Hausmann, Hammer in Betz, 1998), infiltracijo srčne mišice z eozinofilci in uničenjem miofibril (Basaria, 2010) ter fokalna področja fibroze v srčni mišici (Luke, Farb, Virmani in Sample, 1990). Ehokardiografija pri vrhunskih športnikih kaže, da je uporaba AAS povezana z odebelitvijo stene levega prekata v primerjavi s športniki, ki niso uporabljali AAS (Dickerman, Schaller in McConathy, 1998; Urhausen, Albers in Kindermann, 2004). Uporaba AAS povzroča elektrofiziološke spremembe zaradi strukturnih sprememb srčne mišice, in sicer naj bi predvsem nehomogena repolarizacija vodila do motenj srčnega ritma (Maior idr., 2010). Dvigovalci uteži, ki uporabljajo AAS, imajo krajšo dobo QT in povečano QT disperzijo med različnimi odvodi (Stolt idr., 1999). Raziskave na živalskih modelih so pokazale tudi, da kronični vnos AAS vodi do motenj v delovanju srčnega avtonomnega živčnega sistema (Pereira-Junior idr., 2006). V literaturi so opisani primeri športnikov s kronično zlorabo AAS, ki so razvili atrijsko fibrilacijo (Lau idr., 2007) ali ventrikularne tahikardije (Nieminen idr., 1996).

■ Krvni sistem: hematopoeza in koagulacija

Testosteron in ostali AAS vzpodbujajo eritropoezo, kar pripelje do višjih vrednosti celokupnega števila eritrocitov, retikulocitov, hemoglobina in hematokrita (Coviello idr., 2008). Ta učinek vidimo

tudi v puberteti, ko najstnik zaradi naraščajočih vrednosti testostona pridobiva večjo hemoglobinsko maso in večje število eritrocitov; prav tako je testosteron odgovoren za razliko med spoloma, kjer imajo moški večje vrednosti hematokrita (Hero, Wickman, Hanhijärvi, Siimes in Dunkel, 2005). Pri zdravih in hipogonadalnih moških pride do stimulacije eritropoeze, ki je odvisna od odmerka AAS (Coviello idr., 2008). Pred razvojem rekombinantnega EPO je bilo zdravljenje s testosteronom uporabljeno za zdravljenje aplastične anemije ali anemije pri ledvičnih odpovedih. Visoki odmerki AAS lahko povzročijo značilno povečanje števila eritrocitov in hematokrita, kar poveča tveganje za tromboembolizme in možgansko kap (Lippi in Banfi, 2011; Youssef, Alqallaf in Abdella, 2011). Nekatere raziskave so pokazale, da lahko AAS tudi povečajo granulopoezo in trombopoezo tako *in vitro* kot tudi *in vivo* pogojih (Caro in Ghizzi, 1989). Prav tako lahko testosteron poveča aktivnost tromboksanskih A2 receptorjev in agregacijo trombocitov, kar še dodatno povečuje tveganje za nastanek tromboz (Ferenchick idr., 1995). Že kratkotrajna aplikacija oksandrolona pri zdravih posameznikih poveča plazemske vrednosti koagulacijskih faktorjev in plazminogena in tako privede do stanja hiperkoagulabilnosti (Kahn, Sinha, Spungen in Bauman, 2006).

■ Jetra

Pojav jetrnih bolezni in motnje jetrnih funkcij zaradi uporabe AAS so pokazala že pred-klinična testiranja na živalih (Gragera idr., 1993). Rezultati študij kažejo, da lahko AAS povzročijo resne poškodbe jeter, kot so: subcelične spremembe hepatocitov, jetrno steatozo, zmanjšano funkcijo izločanja žolča in holestazo, peliozni hepatitis, hepatocelično hiperplazijo ter hepatocelularni karcinom (Ishak in Zimmerman, 1987; Soe, Soe in Gluud, 1992). Poškodbe jeter so odvisne od vrste apliciranih AAS, pri čemer so najbolj hepatotoksični 17 α -alkilirani steroidi (metiltestosteron, oksimetolon, metandienon, noretandrolon, fluoksimesteron) (Ishak in Zimmerman, 1987; Soe idr., 1992). Hepatotoksičnost je odvisna tudi od vrste aplikacije AAS, in sicer je večja pri peroralnem jemanju v primerjavi z ostalimi načini vnosa. Uporabniki AAS imajo tudi povišane vrednosti jetrnih encimov, in sicer najpogosteje alaninske transaminaze (ALT) in asparaginske transaminaze (AST), čeprav bi bil dvig le-teh lahko tudi posledica mišičnih poškodb (Dickerman, Pertusi, Zachariah, Dufour in McConathy, 1999).

Daljši vnos AAS privede do proliferativnih sprememb v strukturi jeter, kot so fokalne nodularne hiperplazije in jetrni adenomi (Nakao idr., 2000; Socas idr., 2005). Adenomi se lahko na slikovnih preiskavah pojavijo že po 6-mesečih uporabe AAS in lahko ob prenehanju vnosa AAS tudi spontano in počasi izginejo brez kirurškega zdravljenja (Socas idr., 2005). V nekaterih primerih pa adenom lahko napreduje v jetrni karcinom (Giannitrapani idr., 2006).

■ Ledvice

Pri dolgotrajni uporabi AAS lahko pride do slabše ledvične funkcije, kar opazimo s postopnim naraščanjem vrednosti kreatina in cistatina c (Luciano, Castano, Moeckel in Perazella, 2014). Pri športnikih je pomembno, da merimo cistatin c, saj bi lahko v laboratorijskih izvidih prišlo do višjih vrednosti kreatinina zaradi večje mišične mase in ne zaradi slabše ledvične funkcije. Do ledvične okvare lahko pride zaradi predhodne jetrne okvare, ki lahko privede do izrazito visokih serumskih vrednosti bilirubina ali žolčnih

isklin, ki so toksične za ledvica (Rosenfeld, Chang, Poulin, Kwan in Yoshida, 2011).

■ Duševne motnje in obnašanje

AAS delujejo tudi v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Pripisujejo jim občutke lagodja, evforije, povečanega nivoja energije, kognitivnih sposobnosti ter seksualnega vzbujenja, poleg tega pa se lahko izrazijo tudi negativni simptomi, kot npr. razdražljivost, nasilje, razpoloženske motnje (Bahrke, Yesalis in Wright, 1996; Lukas, 1996; Rubinow in Schmidt, 1996). Športnik, ki zlorablja AAS, ima občutek povišane ravni energije, hkrati pa je agresivnejši, kar ga motivira k treniranju in večji kompetitivnosti na tekmovanjih. Povečana agresivnost pri uporabnikih AAS je verjeten razlog za 5-krat večjo incidenco kriminalnih dejanj v primerjavi s kontrolno skupino, ki ne uporablja AAS (Lundholm, Frisell, Lichtenstein in Långström, 2015). Podobno kot v skeletnih mišicah pride ob uporabi suprafizioloških odmerkov do povečanega izražanja androgenih receptorjev (Lynch in Story, 2000). Opisani so tudi učinki AAS na izražanje številnih proteinov, ki so vključeni v delovanje živčnih prenašalcev v CŽS, kot so serotonininski receptorji, holin acetiltransferaza in ostali (Rubinow in Schmidt, 1996). AAS delujejo na CŽS tudi preko negenomske poti, natančneje vplivajo lahko na funkcijo GABA receptorjev. V nekaterih predelih možganov AAS zmanjšajo aktivnost GABA receptorjev, v drugih pa povečajo njihovo funkcijo (Jorge-Rivera, McIntyre in Henderson, 2000; Masonis in McCarthy, 1996).

Pri nekaj živalskih vrstah je bila ugotovljena pozitivna povezava med agresijo in količino endogenega testosterona, medtem ko pri ljudeh ta povezava še ni natančno opredeljena (Pope, Kouri in Hudson, 2000). Prva opazovanja psiholoških funkcij so bila opisana v študijah primerov športnikov, ki so zlorabljali velike odmerke AAS. Tu so poročali o shizofreniji, odvisnosti od steroidov, (Brower, Blow, Eliopoulos in Beresford, 1989; Pope in Katz, 1988, 1990). Opisane so tudi hipomanične epizode in družinsko nasilje (Driessen, Muessigbrodt, Dilling in Driessen, 1996; Schulte, Hall in Boyer, 1993).

Študije, ki so preučevale povezave med telesno samopodobo in zlorabo AAS, so soglasno potrdile, da je uporaba velikokrat povezana z nizko samozavestjo in nezadovoljstvom z lastnim telesom. Ta pojav so najprej poimenovali »reverzna anoreksija«, ki so jo kasneje poimenovali mišična dismorfija, pri kateri je življenje osebe podrejeno pridobivanju mišične mase z namenom popolnega telesa (Blouin in Goldfield, 1995; Pope, Katz in Hudson, 1993).

Zasvojenih je okoli 25–50 % uporabnikov AAS, medtem ko se odtegnitveni sindromi pojavijo le pri manjšem številu uporabnikov (Brower, Blow, Young in Hill, 1991; Pope in Katz, 1994). Ob prenehanju uporabe AAS se pogosto pojavijo depresivni simptomi, kot so melanholično razpoloženje, izguba interesa, izguba libida, težave s spanjem in samomorilne misli (Kanayama, Brower, Wood, Hudson in Pope, 2010; Turillazzi idr., 2011).

■ Koža

Izraziti so tudi vplivi na kožo, kjer je opazno povečanje žlez lojnic, povečana produkcija loja in zvišanje holesterola na površini kože (Kiraly, Alen, Korvola in Horsmanheimo, 1988; Zouboulis, Chen, Thornton, Qin in Rosenfeld, 2007). Najbolj pogosta sprememba na koži so akne (*acne vulgaris*), ki se pojavijo pri 17 %–50 % AAS

uporabnikov (Evans, 1997). Po prenehanju uporabe AAS v večini primerov akne izginejo, včasih pa je potrebna anti-androgenska terapija s ciproteronom ali spironolaktonom (Zouboulis idr., 2007). V nekaterih primerih pa pride do hujše oblike aken (*acne conglobata*), ki pustijo na predelih kože trajne brazgotine (Gerber, Kukova, Meller, Neumann in Homey, 2008).

Okoli 40 % uporabnikom AAS se na koži pojavijo strije (*striae distensae*), še posebej nad predeli skeletnih mišic, ki so najbolj aktivna pri telesni obremenitvi (Parkinson in Evans, 2006). V nekaterih primerih lahko strije tudi po prenehanju uporabe AAS ostanejo na koži kot bele lise (Wollina idr., 2007).

Pri ženskah, ki uporabljajo AAS, pride pogosto do pojava hirsutizma, tj. androgeno povzročena poraščenost moškega tipa na obrazu, prsih, trebuhu, trtici, zadnjici, notranjem delu stegen in zunanjih spolnih organih (Urman, Pride in Yuen, 1991; Walker in Adams, 2009). Hirsutizem lahko spremlja androgena alopecija (Walker in Adams, 2009).

■ Reproduktivni sistem

Ker so AAS mimetiki testosterona, imajo pomembne učinke na spolne hormone in reproduktivni sistem. Zavirajo hipotalamično-hipofizno-gonadalno zanko, ki deluje kot sistem za uravnavanje izločanja androgenov, zato posledično zmotijo endogeno produkcijo testosterona in gonadotropinov (luteinizirajoči hormon in folikel stimulirajoči hormon). Pri moških zmanjšano nastajanje gonadotropinov pospeši atrofijo testisov ter zniža produkcijo in kvaliteto semenske tekočine. Študije so pokazale, da lahko AAS povzročijo izrazit upad serumske koncentracije gonadotropinov, kar se lahko zazna že v 24 urah po vnosu AAS v telo (Alen, Reinila in Vihko, 1985; Bhasin, Storer, Berman, Callegari, Clevenger, Phillips, idr., 1996; Bhasin idr., 2001). Serumski testosteron je odvisen od odmerkov apliciranega eksogenega testosterona. Tedenski intramuskularni odmerki 25 ali 50 mg testosterona so povzročili zmanjšanje količine prostega testosterona in testosterona v serumu, medtem ko so bili rezultati pri tedenskih IM odmerkih nad 300 mg ravno nasprotni. Pri aplikaciji visokih odmerkov testosterona in uporabi kombinacije AAS se tako povišajo serumski in prosti testosteron, estradiol, androstendion in DHT. Povečane koncentracije estradiola, androstendiona in DHT so verjetno posledica pretvorbe AAS v periferiji (Alen idr., 1985; Bhasin idr., 2001). Več raziskav je potrdilo, da odmerki androgenov, ki so višji od terapevtskih, poslabšajo kvaliteto in količino semenske tekočine ter lahko vodijo do neplodnosti že v nekaj mesecih. To bi se lahko v prihodnosti uporabljalo kot moška kontracepcija, vendar ta metoda še ni dobro raziskana in zanesljiva. Po prenehanju uporabe steroidov je potrebno določeno obdobje, v katerem se popolnoma vzpostavi reproduktivni sistem. Po 6 mesecih uporabe kombinacije AAS, se lahko funkcija reproduktivnega sistema popolnoma vzpostavi šele po 4–5 mesecih, lahko pa traja tudi dalj časa (do 2 leti) ali pa se funkcija nikoli ne povrne na prvotno. Nekateri uporabniki AAS, zato poskušajo te neželene učinke na reproduktivni sistem omiliti z uporabo horionskega gonadotropina (hCG), ki vzpodbudi endogeno nastajanje testosterona v testisih (Alen in Hakkinen, 1987; Alen idr., 1985; Martikainen, Alen, Rahkila in Vihko, 1986). Na tak način so povečali število spermalnih celic, vendar so imele nepravilno morfologijo, zato je večina uporabnikov ostala neplodnih (Karila, Hovatta in Seppala, 2004).

Pri moških uporabnikih pride do pojava ginekomastije, tj. nastanek povečanih prsi, kar je problematično zaradi pojava bolečine v prsih in tudi zaradi estetskih razlogov. V začetnih fazah lahko spontano izzveni, medtem ko je pri dolgoročni uporabi AAS steroidov edina možnost zdravljenja kirurška odstranitev (Wilson, 1988). Do ginekomastije pri uporabi AAS pride zaradi encimske pretvorbe (aromatiza) moških spolnih hormonov v estrogene. Veliki odmerki AAS v telesu povzročijo tudi porast estrogenov. Zato se za preprečevanje ginekomastije veliko uporabnikov AAS poslužuje sočasne uporabe zaviralcev aromataze ali učinkovin z antagonističnim delovanjem na estrogeni receptor (Wilson, 1988).

Uporaba AAS pri ženskah poveča maskulinizacijo. Pride do povečanega libida, spremembe višine glasu (nižji vokal) in hripavosti, kar se izrazi že v prvih tednih uporabe. Dolgoročna uporaba lahko povzroči izgubo las (androgena alopecija), spremembe rasti sramnih dlak, povečanje klitorisa (klitoralna hipertrofija), spremembe v menstrualnem ciklu (dismenoreja – boleča menstruacija, amenoreja – odsotnost menstruacije), motnje ovulacije z neplodnostjo in zmanjšanje prsi (Davis in Wahlin-Jacobsen, 2015; Wilson, 1988).

■ Ostali endokrini vplivi

Poleg motenj hipotalamično-hipofizno-gonadne zanke, imajo AAS negativne vplive tudi na druge endokrine sisteme. Vplivajo na presnovo glukoze in povzročajo inzulinsko rezistenco ter povzročajo nepravilno delovanje žleze ščitnice (J. C. Cohen in Hickman, 1987; Deyssig in Weissel, 1993).

■ Zaključek

Problem uporabe AAS leži v dejstvu, da imajo uporabniki malo znanja o neželenih učinkih in tveganju za zdravje, hkrati pa veliko informacij o protokolih zlorabe. Nakup AAS preko spleta ali drugje je danes preprost in zato so te snovi dostopne širšemu krogu potencialnih uporabnikov. Vloga strokovnih delavcev v športu, zdravstvenih delavcev, staršev in vseh ostalih je, da poskrbimo za izobraževanje mladih športnikov in jih opozorimo na številne nevarnosti uporabe prepovedanih snovi v športu. Zloraba AAS danes ne predstavlja več samo problema v športu kot doping, ampak je širši javnozdravstveni problem.

■ Literatura

1. Abushareeda, W., Fragkaki, A., Vonaparti, A., Angelis, Y., Tsiyou, M., Saad, K., ... Georgakopoulos, C. (2014). Advances in the detection of designer steroids in anti-doping. *Bioanalysis*, 6(6), 881–896. doi:10.4155/bio.14.9
2. Alen, M. in Hakkinen, K. (1987). Androgenic steroid effects on serum hormones and on maximal force development in strength athletes. *J Sports Med Phys Fitness*, 27(1), 38–46. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3599971>
3. Alen, M., Reinila, M. in Vihko, R. (1985). Response of serum hormones to androgen administration in power athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 17(3), 354–359. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2991700>
4. Applebaum-Bowden, D., Haffner, S. M. in Hazzard, W. R. (1987). The dyslipoproteinemia of anabolic steroid therapy: increase in hepatic triglyceride lipase precedes the decrease in high density lipoprotein2 cholesterol. *Metabolism*, 36(10), 949–952. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3657514>
5. Bahrke, M. S., Yesalis, C. E., 3rd in Wright, J. E. (1996). Psychological and behavioural effects of endogenous testosterone and anabolic-androgenic steroids. An update. *Sports Med*, 22(6), 367–390. doi:10.2165/00007256-199622060-00005
6. Bamman, M. M., Shipp, J. R., Jiang, J., Gower, B. A., Hunter, G. R., Godman, A., ... Urban, R. J. (2001). Mechanical load increases muscle IGF-I and androgen receptor mRNA concentrations in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 280(3), E383–390. doi:10.1152/ajpendo.2001.280.3.E383
7. Basaria, S. (2010). Androgen abuse in athletes: detection and consequences. *J Clin Endocrinol Metab*, 95(4), 1533–1543. doi:10.1210/jc.2009-1579
8. Basaria, S., Wahlstrom, J. T. in Dobs, A. S. (2001). Anabolic-androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *J Clin Endocrinol Metab*, 86(11), 5108–5117. doi:10.1210/jcem.86.11.7983
9. Bergink, E. W., Janssen, P. S., Turpijn, E. W. in van der Vies, J. (1985). Comparison of the receptor binding properties of nandrolone and testosterone under in vitro and in vivo conditions. *J Steroid Biochem*, 22(6), 831–836. doi:10.1016/0022-4731(85)90293-6
10. Beutel, A., Bergamaschi, C. T. in Campos, R. R. (2005). Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 93(1), 43–48. doi:10.1016/j.jsbmb.2004.11.003
11. Bhasin, S., Storer, T. W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B. in Phillips, J. (1996). The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*, 335. doi:10.1056/NEJM199607043350101
12. Bhasin, S., Storer, T. W., Berman, N., Callegari, C., Clevenger, B., Phillips, J., ... Casaburi, R. (1996). The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med*, 335(1), 1–7. doi:10.1056/NEJM199607043350101
13. Bhasin, S., Woodhouse, L., Casaburi, R., Singh, A. B., Bhasin, D., Berman, N., ... Storer, T. W. (2001). Testosterone dose-response relationships in healthy young men. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 281(6), E1172–1181. doi:10.1152/ajpendo.2001.281.6.E1172
14. Blouin, A. G. in Goldfield, G. S. (1995). Body image and steroid use in male bodybuilders. *Int J Eat Disord*, 18(2), 159–165. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7581418>
15. Brennan, B. P., Kanayama, G. in Pope, H. G. (2013). Performance-enhancing drugs on the web: a growing public-health issue. *Am J Addict*, 22. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.00311.x
16. Brennan, B. P., Kanayama, G. in Pope, H. G., Jr. (2013). Performance-enhancing drugs on the web: a growing public-health issue. *Am J Addict*, 22(2), 158–161. doi:10.1111/j.1521-0391.2013.00311.x
17. Brower, K. J., Blow, F. C., Eliopoulos, G. A. in Beresford, T. P. (1989). Anabolic androgenic steroids and suicide. *Am J Psychiatry*, 146(8), 1075. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2750981>
18. Brower, K. J., Blow, F. C., Young, J. P. in Hill, E. M. (1991). Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence. *Br J Addict*, 86(6), 759–768. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1878625>
19. Caro, L. in Ghizzi, A. (1989). Effect of testosterone on the in vitro proliferation of bone marrow granulocyte-macrophage cells (CFU-GM). II. Observations in hypogonadal subjects. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 65.
20. Cohen, J. C. in Hickman, R. (1987). Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab*, 64(5), 960–963. doi:10.1210/jcem-64-5-960
21. Cohen, L. I., Hartford, C. G. in Rogers, G. G. (1996). Lipoprotein (a) and cholesterol in body builders using anabolic androgenic steroids. *Med Sci Sports Exerc*, 28(2), 176–179. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8775151>

22. Coviello, A. D., Kaplan, B., Lakshman, K. M., Chen, T., Singh, A. B. in Bhasin, S. (2008). Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*, 93. doi:10.1210/jc.2007-1692
23. Davis, S. R. in Wahlin-Jacobsen, S. (2015). Testosterone in women--the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 3(12), 980-992. doi:10.1016/S2213-8587(15)00284-3
24. Deligiannis, A., Bjornstad, H., Carre, F., Heidbuchel, H., Kouidi, E., Panhuyzen-Goedkoop, N. M., . . . Cardiology, E. S. C. S. G. o. S. (2006). ESC study group of sports cardiology position paper on adverse cardiovascular effects of doping in athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 13(5), 687-694. doi:10.1097/01.hjr.0000224482.95597.7a
25. Deyssig, R. in Weissel, M. (1993). Ingestion of androgenic-anabolic steroids induces mild thyroidal impairment in male body builders. *J Clin Endocrinol Metab*, 76(4), 1069-1071. doi:10.1210/jcem.76.4.8473383
26. Dickerman, R. D., McConathy, W. J., Schaller, F. in Zachariah, N. Y. (1996). Cardiovascular complications and anabolic steroids. *Eur Heart J*, 17(12), 1912. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8960437>
27. Dickerman, R. D., Pertusi, R. M., Zachariah, N. Y., Dufour, D. R. in McConathy, W. J. (1999). Anabolic steroid-induced hepatotoxicity: is it overstated? *Clin J Sport Med*, 9(1), 34-39. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10336050>
28. Dickerman, R. D., Schaller, F. in McConathy, W. J. (1998). Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid Use. *Cardiology*, 90(2), 145-148. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9778553>
29. Driessen, M., Muessigbrodt, H., Dilling, H. in Driessen, B. (1996). Child sexual abuse associated with anabolic androgenic steroid use. *Am J Psychiatry*, 153(10), 1369. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8831458>
30. Ebenbichler, C. F., Sturm, W., Ganzer, H., Bodner, J., Mangweth, B., Ritsch, A., . . . Patsch, J. R. (2001). Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis*, 158(2), 483-490. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11583730>
31. Elashoff, J. D., Jacknow, A. D., Shain, S. G. in Braunstein, G. D. (1991). Effects of anabolic-androgenic steroids on muscular strength. *Ann Intern Med*, 115. doi:10.7326/0003-4819-115-5-387
32. Evans, N. A. (1997). Gym and tonic: a profile of 100 male steroid users. *Br J Sports Med*, 31(1), 54-58. doi:10.1136/bjbm.31.1.54
33. Ferencik, G. S., Hirokawa, S., Mammen, E. F. in Schwartz, K. A. (1995). Anabolic-androgenic steroid abuse in weight lifters: evidence for activation of the hemostatic system. *Am J Hematol*, 49. doi:10.1002/ajh.2830490405
34. Freed, D. L., Banks, A. J., Longson, D. in Burley, D. M. (1975). Anabolic steroids in athletics: crossover double-blind trial on weightlifters. *Br Med J*, 2(5969), 471-473. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/125133>
35. Gerber, P. A., Kukova, G., Meller, S., Neumann, N. J. in Homey, B. (2008). The dire consequences of doping. *Lancet*, 372(9639), 656. doi:10.1016/S0140-6736(08)61278-7
36. Giannitrapani, L., Soresi, M., Spada, E., Cervello, M., D'Alessandro, N. in Montalto, G. (2006). Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann NY Acad Sci*, 1089. doi:10.1196/annals.1386.044
37. Glazer, G. (1991). Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. A literature review. *Arch Intern Med*, 151(10), 1925-1933. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1929679>
38. Grace, F., Sculthorpe, N., Baker, J. in Davies, B. (2003). Blood pressure and rate pressure product response in males using high-dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J Sci Med Sport*, 6(3), 307-312. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14609147>
39. Gragera, R., Saborido, A., Molano, F., Jimenez, L., Muniz, E. in Megias, A. (1993). Ultrastructural changes induced by anabolic steroids in liver of trained rats. *Histol Histopathol*, 8(3), 449-455. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8358156>
40. Hall, R. C. in Hall, R. C. (2005). Abuse of supraphysiologic doses of anabolic steroids. *South Med J*, 98. doi:10.1097/01.SMJ.0000157531.04472.B2
41. Hartgens, F., Rietjens, G., Keizer, H. A., Kuipers, H. in Wolffenbuttel, B. H. (2004). Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*, 38(3), 253-259. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15155420>
42. Hausmann, R., Hammer, S. in Betz, P. (1998). Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death--a case report and review of the literature. *Int J Legal Med*, 111(5), 261-264. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9728754>
43. Hero, M., Wickman, S., Hanhijärvi, R., Siimes, M. A. in Dunkel, L. (2005). Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *J Pediatr*, 146. doi:10.1016/j.jpeds.2004.09.002
44. Hickson, R. C., Czerwinski, S. M., Falduto, M. T. in Young, A. P. (1990). Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc*, 22(3), 331-340. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2199753>
45. Horn, S., Gregory, P. in Guskiewicz, K. M. (2009). Self-reported anabolic-androgenic steroids use and musculoskeletal injuries: findings from the center for the study of retired athletes health survey of retired NFL players. *Am J Phys Med Rehabil*, 88. doi:10.1097/PHM.0b013e318198b622
46. Ishak, K. G. in Zimmerman, H. J. (1987). Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Semin Liver Dis*, 7(3), 230-236. doi:10.1055/s-2008-1040579
47. Jorge-Rivera, J. C., McIntyre, K. L. in Henderson, L. P. (2000). Anabolic steroids induce region- and subunit-specific rapid modulation of GABA(A) receptor-mediated currents in the rat forebrain. *J Neurophysiol*, 83(6), 3299-3309. doi:10.1152/jn.2000.83.6.3299
48. Kahn, N. N., Sinha, A. K., Spungen, A. M. in Bauman, W. A. (2006). Effects of oxandrolone, an anabolic steroid, on hemostasis. *Am J Hematol*, 81. doi:10.1002/ajh.20532
49. Kanayama, G., Brower, K. J., Wood, R. I., Hudson, J. I. in Pope, H. G. (2010). Treatment of anabolic-androgenic steroid dependence: emerging evidence and its implications. *Drug Alcohol Depend*, 109. doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.01.011
50. Karila, T., Hovatta, O. in Seppala, T. (2004). Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med*, 25(4), 257-263. doi:10.1055/s-2004-819936
51. Kazlauskas, R. (2010). Designer steroids. *Handb Exp Pharmacol*(195), 155-185. doi:10.1007/978-3-540-79088-4_7
52. Kicman, A. T. (2008). Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol*, 154(3), 502-521. doi:10.1038/bjp.2008.165
53. Kiraly, C. L., Alen, M., Korvola, J. in Horsmanheimo, M. (1988). The effect of testosterone and anabolic steroids on the skin surface lipids and the population of Propionibacteria acnes in young postpubertal men. *Acta Derm Venereol*, 68(1), 21-26. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2449007>
54. Kleiner, S. M., Calabrese, L. H., Fiedler, K. M., Naito, H. K. in Skibinski, C. I. (1989). Dietary influences on cardiovascular disease risk in anabolic steroid-using and nonusing bodybuilders. *J Am Coll Nutr*, 8(2), 109-119. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2708728>
55. Kuipers, H., Wijnen, J. A., Hartgens, F. in Willems, S. M. (1991). Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med*, 12(4), 413-418. doi:10.1055/s-2007-1024704

56. Kutscher, E. C., Lund, B. C. in Perry, P. J. (2002). Anabolic steroids: a review for the clinician. *Sports Med*, 32.
57. Lau, D. H., Stiles, M. K., John, B., Shashidhar, Young, G. D. in Sanders, P. (2007). Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol*, 117(2), e86–87. doi:10.1016/j.ijcard.2006.11.199
58. Lenders, J. W., Demacker, P. N., Vos, J. A., Jansen, P. L., Hoitsma, A. J., van 't Laar, A. in Thien, T. (1988). Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *Int J Sports Med*, 9(1), 19–23. doi:10.1055/s-2007-1024972
59. Lippi, G. in Banfi, G. (2011). Doping and thrombosis in sports. *Semin Thromb Hemost*, 37. doi:10.1055/s-0031-1297371
60. Lu, N. Z., Wardell, S. E., Burnstein, K. L., Defranco, D., Fuller, P. J., Giguere, V., ... Cidlowski, J. A. (2006). International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev*, 58(4), 782–797. doi:10.1124/pr.58.4.9
61. Luciano, R. L., Castano, E., Moeckel, G. in Perazella, M. A. (2014). Bile acid nephropathy in a bodybuilder abusing an anabolic androgenic steroid. *Am J Kidney Dis*, 64. doi:10.1053/j.ajkd.2014.05.010
62. Lukas, S. E. (1996). CNS effects and abuse liability of anabolic-androgenic steroids. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 36, 333–357. doi:10.1146/annurev.pa.36.040196.002001
63. Luke, J. L., Farb, A., Virmani, R. in Sample, R. H. (1990). Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci*, 35(6), 1441–1447. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2148179>
64. Lundholm, L., Frisell, T., Lichtenstein, P. in Långström, N. (2015). Anabolic androgenic steroids and violent offending: confounding by polysubstance abuse among 10,365 general population men. *Addiction*, 110. doi:10.1111/add.12715
65. Lynch, C. S. in Story, A. J. (2000). Dihydrotestosterone and estrogen regulation of rat brain androgen-receptor immunoreactivity. *Physiol Behav*, 69(4–5), 445–453. doi:10.1016/s0031-9384(99)00257-7
66. Maior, A. S., Menezes, P., Pedrosa, R. C., Carvalho, D. P., Soares, P. P. in Nascimento, J. H. (2010). Abnormal cardiac repolarization in anabolic androgenic steroid users carrying out submaximal exercise testing. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 37(12), 1129–1133. doi:10.1111/j.1440-1681.2010.05452.x
67. Martikainen, H., Alen, M., Rahkila, P. in Vihko, R. (1986). Testicular responsiveness to human chorionic gonadotrophin during transient hypogonadotrophic hypogonadism induced by androgenic/anabolic steroids in power athletes. *J Steroid Biochem*, 25(1), 109–112. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3747510>
68. Masonis, A. E. in McCarthy, M. P. (1996). Effects of the androgenic/anabolic steroid stanozolol on GABAA receptor function: GABA-stimulated ³⁶Cl⁻ influx and [³⁵S] TBPS binding. *J Pharmacol Exp Ther*, 279(1), 186–193. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8858992>
69. McCrohon, J. A., Jessup, W., Handelsman, D. J. in Celermajer, D. S. (1999). Androgen exposure increases human monocyte adhesion to vascular endothelium and endothelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1. *Circulation*, 99(17), 2317–2322. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10226099>
70. Nakao, A., Sakagami, K., Nakata, Y., Komazawa, K., Amimoto, T. in Nakashima, K. (2000). Multiple hepatic adenomas caused by long-term administration of androgenic steroids for aplastic anemia in association with familial adenomatous polyposis. *J Gastroenterol*, 35. doi:10.1007/s005350070081
71. Nieminen, M. S., Ramo, M. P., Viitasalo, M., Heikkilä, P., Karjalainen, J., Mantysaari, M. in Heikkilä, J. (1996). Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J*, 17(10), 1576–1583. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8909917>
72. Nieschlag, E. in Vorona, E. (2015). Doping with anabolic androgenic steroids (AAS): Adverse effects on non-reproductive organs and functions. *Rev Endocr Metab Disord*, 16(3), 199–211. doi:10.1007/s11154-015-9320-5
73. Parkinson, A. B. in Evans, N. A. (2006). Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc*, 38(4), 644–651. doi:10.1249/01.mss.0000210194.56834.5d
74. Payne, A. H. in Hales, D. B. (2004). Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocr Rev*, 25(6), 947–970. doi:10.1210/er.2003-0030
75. Pereira-Junior, P. P., Chaves, E. A., Costa, E. S. R. H., Masuda, M. O., de Carvalho, A. C. in Nascimento, J. H. (2006). Cardiac autonomic dysfunction in rats chronically treated with anabolic steroid. *Eur J Appl Physiol*, 96(5), 487–494. doi:10.1007/s00421-005-0111-7
76. Pope, H. G., Jr. in Katz, D. L. (1988). Affective and psychotic symptoms associated with anabolic steroid use. *Am J Psychiatry*, 145(4), 487–490. doi:10.1176/ajp.145.4.487
77. Pope, H. G., Jr. in Katz, D. L. (1990). Homicide and near-homicide by anabolic steroid users. *J Clin Psychiatry*, 51(1), 28–31. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2295588>
78. Pope, H. G., Jr. in Katz, D. L. (1994). Psychiatric and medical effects of anabolic-androgenic steroid use. A controlled study of 160 athletes. *Arch Gen Psychiatry*, 51(5), 375–382. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8179461>
79. Pope, H. G., Jr., Katz, D. L. in Hudson, J. I. (1993). Anorexia nervosa and »reverse anorexia« among 108 male bodybuilders. *Compr Psychiatry*, 34(6), 406–409. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8131385>
80. Pope, H. G., Jr., Kouri, E. M. in Hudson, J. I. (2000). Effects of supraphysiologic doses of testosterone on mood and aggression in normal men: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 57(2), 133–140; discussion 155–136. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10665615>
81. Przkora, R., Jeschke, M. G., Barrow, R. E., Suman, O. E., Meyer, W. J. in Finnerty, C. C. (2005). Metabolic and hormonal changes of severely burned children receiving long-term oxandrolone treatment. *Ann Surg*, 242.
82. Raschka, C., Chmiel, C., Preiss, R. in Boos, C. (2013). [Recreational athletes and doping—a survey in 11 gyms in the area of Frankfurt/Main]. *MMW Fortschr Med*, 155 Suppl 2, 41–43. doi:10.1007/s15006-013-1052-4
83. Riezzo, I., De Carlo, D., Neri, M., Nieddu, A., Turillazzi, E. in Fineschi, V. (2011). Heart disease induced by AAS abuse, using experimental mice/rats models and the role of exercise-induced cardiotoxicity. *Mini Rev Med Chem*, 11(5), 409–424. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21443510>
84. Rolf, C. in Nieschlag, E. (1998). Potential adverse effects of long-term testosterone therapy. *Bailliere Clin Endocrinol Metab*, 12. doi:10.1016/S0950-351X(98)80305-4
85. Rosenfeld, G. A., Chang, A., Poulin, M., Kwan, P. in Yoshida, E. (2011). Cholestatic jaundice, acute kidney injury and acute pancreatitis secondary to the recreational use of methandrostenolone: a case report. *J Med Case Rep*, 5. doi:10.1186/1752-1947-5-138
86. Rubinow, D. R. in Schmidt, P. J. (1996). Androgens, brain, and behavior. *Am J Psychiatry*, 153(8), 974–984. doi:10.1176/ajp.153.8.974
87. Sader, M. A., Griffiths, K. A., McCredie, R. J., Handelsman, D. J. in Celermajer, D. S. (2001). Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol*, 37(1), 224–230. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11153743>
88. Sagoe, D., Molde, H., Andreassen, C. S., Torsheim, T. in Pallesen, S. (2014). The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*, 24. doi:10.1016/j.annepidem.2014.01.009

89. Schulte, H. M., Hall, M. J. in Boyer, M. (1993). Domestic violence associated with anabolic steroid abuse. *Am J Psychiatry*, 150(2), 348. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8422094>
90. Schutzel, M. M., Johnson, M. H. in Rosenthal, H. G. (2014). Bilateral deltoid myositis ossificans in a weightlifter using anabolic steroids. *Orthopedics*, 37. doi:10.3928/01477447-20140825-92
91. Seene, T. in Viru, A. (1982). The catabolic effect of glucocorticoids on different types of skeletal muscle fibres and its dependence upon muscle activity and interaction with anabolic steroids. *J Steroid Biochem*, 16(2), 349–352. doi:10.1016/0022-4731(82)90190-x
92. Sheffield-Moore, M., Urban, R. J., Wolf, S. E., Jiang, J., Catlin, D. H., Herndon, D. N., . . . Ferrando, A. A. (1999). Short-term oxandrolone administration stimulates net muscle protein synthesis in young men. *J Clin Endocrinol Metab*, 84(8), 2705–2711. doi:10.1210/jcem.84.8.5923
93. Socas, L., Zumbado, M., Pérez-Luzardo, O., Ramos, A., Pérez, C. in Hernández, J. R. (2005). Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature. *Br J Sports Med*, 39. doi:10.1136/bjsm.2004.013599
94. Soe, K. L., Soe, M. in Gluud, C. (1992). Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids. *Liver*, 12(2), 73–79. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1535676>
95. Stolt, A., Karila, T., Viitasalo, M., Mantysaari, M., Kujala, U. M. in Karjalainen, J. (1999). QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol*, 84(3), 364–366, A369. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10496458>
96. Strauss, R. H., Liggett, M. T. in Lanese, R. R. (1985). Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight-trained women athletes. *JAMA*, 253(19), 2871–2873. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3989963>
97. Strauss, R. H., Wright, J. E., Finerman, G. A. in Catlin, D. H. (1983). Side Effects of Anabolic Steroids in Weight-Trained Men. *Phys Sportsmed*, 11(12), 86–98. doi:10.1080/00913847.1983.11708706
98. Striegel, H., Simon, P., Frisch, S., Roecker, K., Dietz, K. in Dickhuth, H. H. (2006). Anabolic ergogenic substance users in fitness-sports: a distinct group supported by the health care system. *Drug Alcohol Depend*, 81. doi:10.1016/j.drugalcdep.2005.05.013
99. Thompson, P. D., Cullinane, E. M., Sady, S. P., Chenevert, C., Saritelli, A. L., Sady, M. A. in Herbert, P. N. (1989). Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA*, 261(8), 1165–1168. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2915439>
100. Turillazzi, E., Perilli, G., Paolo, M., Neri, M., Riezzo, I. in Fineschi, V. (2011). Side effects of AAS abuse: an overview. *Mini Rev Med Chem*, 11. doi:10.2174/138955711795445925
101. Urhausen, A., Albers, T. in Kindermann, W. (2004). Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart*, 90(5), 496–501. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15084541>
102. Urman, B., Pride, S. M. in Yuen, B. H. (1991). Elevated serum testosterone, hirsutism, and virilism associated with combined androgen-estrogen hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*, 77(4), 595–598. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2002984>
103. Van Renterghem, P., Viaene, W., Van Gansbeke, W., Barrabin, J., Iannone, M., Polet, M., . . . Van Eenoo, P. (2020). Validation of an ultra-sensitive detection method for steroid esters in plasma for doping analysis using positive chemical ionization GC-MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 1141, 122026. doi:10.1016/j.jchromb.2020.122026
104. Vanderschueren, D., Vandenput, L., Boonen, S., Lindenberg, M., Boillon, R. in Ohlsson, C. (2004). Androgens and bone. *Endocr Rev*, 25. doi:10.1210/er.2003-0003
105. Voelker, S. E., Lorenz, L. M. in Litzau, J. J. (2019). Semi-quantitative determination of designer steroids by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection in the absence of reference material. *Drug Test Anal*, 11(3), 428–434. doi:10.1002/dta.2511
106. WADA. (2019). 2018 Anti-Doping Testing Figures Retrieved from <https://www.wada-ama.org/en/resources/laboratories/anti-doping-testing-figures-report>
107. Walker, J. in Adams, B. (2009). Cutaneous manifestations of anabolic-androgenic steroid use in athletes. *Int J Dermatol*, 48(10), 1044–1048; quiz 1048. doi:10.1111/j.1365-4632.2009.04139.x
108. Wilson, J. D. (1988). Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev*, 9(2), 181–199. doi:10.1210/edrv-9-2-181
109. Wollina, U., Pabst, F., Schonlebe, J., Abdel-Naser, M. B., Konrad, H., Gruner, M., . . . Schreiber, G. (2007). Side-effects of topical androgenic and anabolic substances and steroids. A short review. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*, 16(3), 117–122. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17994172>
110. Wysoczanski, M., Rachko, M. in Bergmann, S. R. (2008). Acute myocardial infarction in a young man using anabolic steroids. *Angiology*, 59(3), 376–378. doi:10.1177/0003319707304883
111. Yesalis, C. E., 3rd, Herrick, R. T., Buckley, W. E., Friedl, K. E., Brannon, D. in Wright, J. E. (1988). Self-Reported Use of Anabolic-Androgenic Steroids by Elite Power Lifters. *Phys Sportsmed*, 16(12), 91–100. doi:10.1080/0913847.1988.11709666
112. Youssef, M. Y., Alqallaf, A. in Abdella, N. (2011). Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease. *BMJ Case Rep*, 2011. doi:10.1136/bcr.12.2010.3650
113. Yu, J. G., Bonnerud, P., Eriksson, A., Stål, P. S., Tegner, Y. in Malm, C. (2014). Effects of long term supplementation of anabolic androgen steroids on human skeletal muscle. *PLoS One*, 9. doi:10.1371/annotation/b51ed377-9d16-4082-b714-369fc36a8a22
114. Zouboulis, C. C., Chen, W. C., Thornton, M. J., Qin, K. in Rosenfield, R. (2007). Sexual hormones in human skin. *Horm Metab Res*, 39(2), 85–95. doi:10.1055/s-2007-961807

doc. dr. Lovro Žibera, mag. farm.

Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo,
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani,
Korytkova 2, SI-1000 Ljubljana
lovro.zibera@mf.uni-lj.si