



Kandidaatintutkielma

Anabolis-androgeeniset steroidit

Veeti Pulju

Oulun yliopisto

Biokemian ja molekyyli lääketieteen tiedekunta

2022

Sisällysluettelo

Sisällys

Käytetyt lyhenteet	3
1. Testosteroni	4
2. Anabolisandrogeeniset steroidit	4
2.1. Anabolisandrogeenisten steroidien rakenne	4
2.2. Anabolisandrogeenisten steroidien toimintamekanismi	6
2.3. Anabolisandrogeenisten steroidien haittavaikutukset	10
3. Anabolis-androgeenisten steroidien käyttö lääketieteessä	12
3.1. Anabolisten ominaisuuksien hyödyntäminen	12
3.2. Androgeenisten ominaisuuksien hyödyntäminen	13
4. Anabolis-androgeenisten steroidien käyttö urheilussa	15
5. Design-steroidit	17
6. Yhteenveto	17
7. Kirjallisuusviitteet	18

Käytetyt lyhenteet

AAS	Anabolis-androgeeninen steroidi
AF-1	Aktivaatiofunktio 1
AF-2	Aktivaatiofunktio 2
AR	Androgeenireseptori
ARE	Androgeenivaste-elementti
DBD	DNA:ta sitova domeeni
DHT	Dihydrotestosteroni
FSH	Follikkeliä stimuloiva hormoni
GnRH	Gonadotropiineja vapauttava hormoni
HSP	Lämpösokkiproteiini
LBD	Ligandin sitova domeeni
LH	Luteinisoiva hormoni
NBD	N-terminaalin sitova domeeni
P450 _{scc}	Kolesterolin sivuketjun katkaisuehtyymi
RAAS	Reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmä
TRT	Testosteronikorvaushoito
TU	Testosteroniundekanoaatti
WADA	Maailman antidopingtoimisto

1. Testosteroni

Testosteroni on androgeenihormoni ja miesten pääasiallinen sukuhormoni, jonka biologisena tehtävänä on ohjata miespuolisten yksilöiden kehitystä. Testosteronia valmistetaan miehissä pääosin Leydigin soluissa kiveksissä, sekä jonkin verran myös lisämunuaisen kuorikerroksessa. Testosteroni toimii myös toisen androgeenin dihydrotestosteronin (DHT) prohormonina. DHT syntyy 5α -reduktaasin pelkistäessä testosteronin kaksoissidoksen. (Barceloux & Palmer, 2013) Testosteronin vaikutuksiin kuuluvat esimerkiksi luustolihasien kasvun edistäminen ja miesmäisten piirteiden muodostaminen, jonka vuoksi se toimii anabolis-androgeenisten steroidien pohjana. (Hackney, 2018)

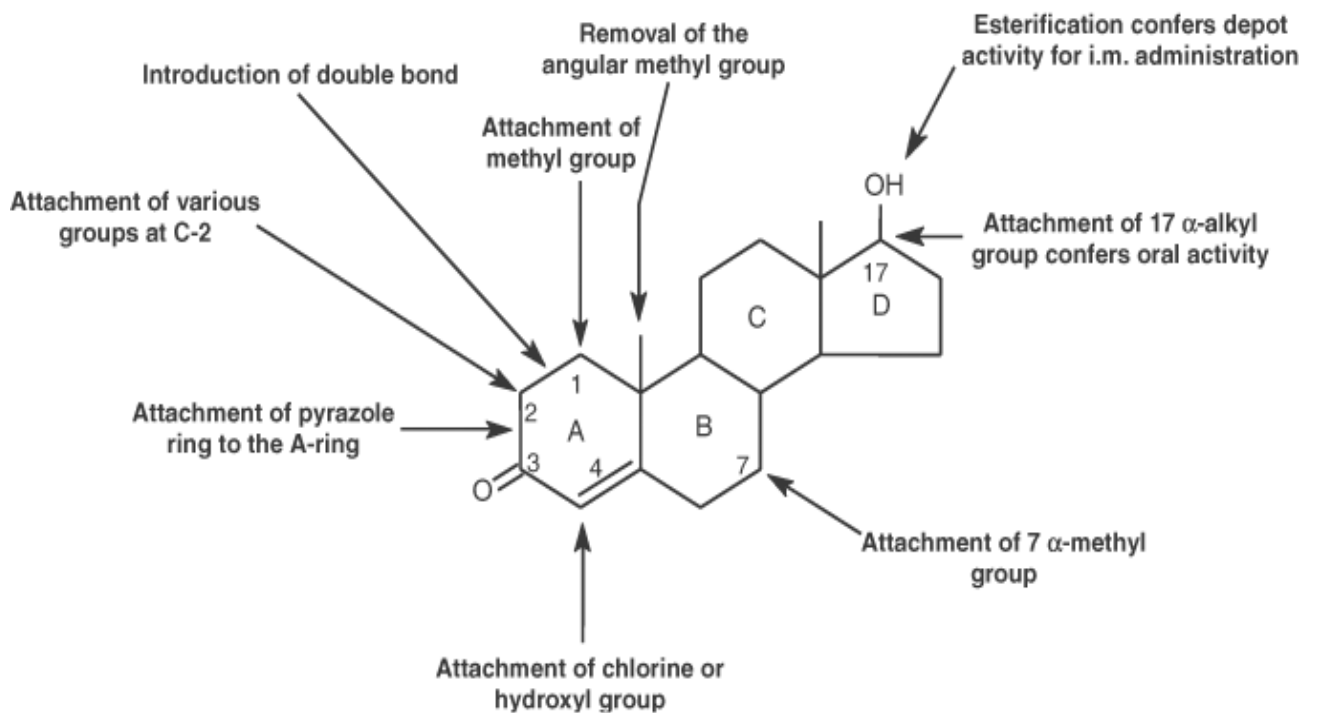
Testosteronin säätelyssä esiintyy negatiivinen ”feedback loop”. Testosteronin erityksensä alkaessa, kun hypotalamuksen erittämä gonadotropiineja vapauttava hormoni (GnRH) saa aivolisäkkeen erittämään luteinisoivaa hormonia (LH), joka puolestaan aktivoi kolesterolin sivuketjun katkaisevaa entsyymiä (P450_{scc}) ja aloittaa kolesterolin prosessoinnin välivaiheiden kautta lopulta testosteroniksi. Testosteroni, DHT, sekä testosteronista aromataasin avulla muodostunut estradioli toimivat kaikki negatiivisena palautteena, jotka hypotalamus aistii ja näin ollen lopettaa GnRH:n erittämisen ja katkaisee testosteronin tuotannon. Tämä säätelymekanismi tulee ilmi käsiteltäessä steroidien haittavaikutuksia. (Barceloux & Palmer, 2013)

2. Anabolisandrogeeniset steroidit

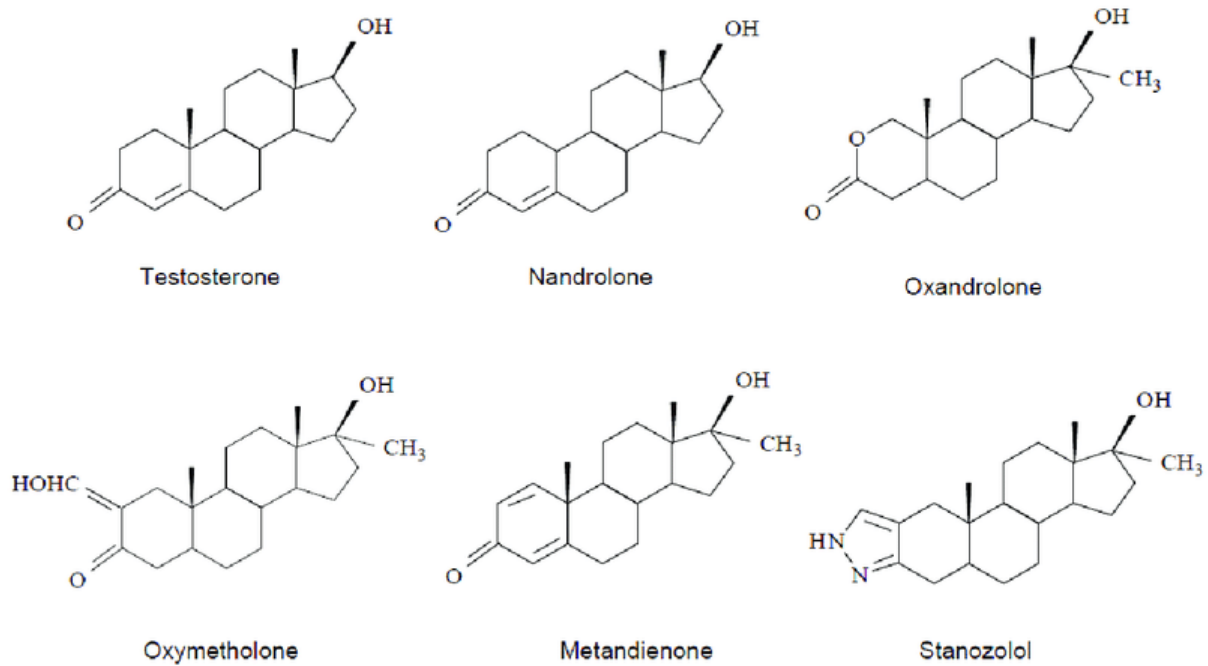
2.1. Anabolisandrogeenisten steroidien rakenne

Anabolis-androgeeniset steroidien (AAS) rakenne perustuu muokattuun testosteronirunkoon eli ne ovat synteettisiä androgeeneja. Useissa steroideissa testosteronirunkoon pyritään tekemään muutoksia, jotka lisäävät anabolisia vaikutuksia ja toisaalta vähentävät androgeenisia vaikutuksia. Näitä kahta vaikutusta ei kuitenkaan pystytä erottamaan kokonaan toisistaan, sillä on olemassa vain yhdenlainen aktiivinen androgeenireseptori, johon molemmat vaikutukset ovat linkittyneet. Suurin osa rakenteen muutoksista, joilla halutaan lisätä anabolisia vaikutuksia ja vähentää androgeenisia vaikutuksia, tehdään testosteronin A-renkaaseen. Muokkauksiin kuuluvat metyyliiryhmän lisääminen C-1-hiileen, metyyliiryhmän poistaminen A- ja B-renkaiden välistä, erilaisten kemiallisten ryhmien

lisääminen C-2-hiileen, kaksoissidoksen lisääminen C-1- ja C-2-hiilien väliin, pyratsolirenkaan lisääminen A-renkaaseen, sekä kloori- tai hydroksyyliyhdyntien lisääminen C-4-asemaan. Yksi muokkaus voidaan tehdä myös B-renkaaseen, jolloin 7 α -hiileen lisätään metyyliyhdyntie. Muutokset on esitetty kuvassa 1 ja yleisiä testosteronin johdannaisia on esitetty kuvassa 2. (Fragkaki et al., 2009; Kicman & Gower, 2003)



Kuva 1. Rakenteelliset muutokset testosteronin A- ja B-renkaissa, jotka lisäävät anabolista aktiivisuutta. Samassa esitetty myös C-17 muutokset, joilla voidaan antaa yhdisteelle kyky toimia oraalisesti (alkylointi) tai lihaksensisäisesti (esterointi). Kuva ja teksti lähteestä (Kicman & Gower, 2003)



Kuva 2. Testosteronin, sekä sen viiden yleisen johdannaisen rakenne, joita käytetään anabolis-androgeenisinä steroideina. (Ivanova et al., 2014)

2.2. Anabolisandrogeenisten steroidien toimintamekanismi

Anabolisten steroidien toimintamekanismi perustuu niiden sitoutumiseen androgeenireseptorin (AR) kanssa. AR:n rakenne nauhakaaviona on esitetty kuvassa 3. AR koostuu neljästä erilaisesta funktionaalisesta domeenista: N-terminaalinen sitovasta domeenista (NBD), DNA:ta sitovasta domeenista (DBD), sarana-alueesta, sekä ligandia sitovasta domeenista (LBD). (Fragkaki et al., 2009)

NBD osallistuu AR:n toiminnan säätelyyn esimerkiksi sitomalla aktivaatiofunktio 1 (AF-1) -alueelle erilaisia koaktivaattoreita, jotka auttavat transkription säätelyssä esimerkiksi histoniasetyylitransferaasi-aktiivisuuden avulla, joka avaa tiukkaan pakkautunutta heterokromatiinirakennetta, sekä sitomalla transkriptiotekijöitä muodostaen aktivaatiokompleksin (Bevan et al., 1999; Hsiao & Chang, 1999)

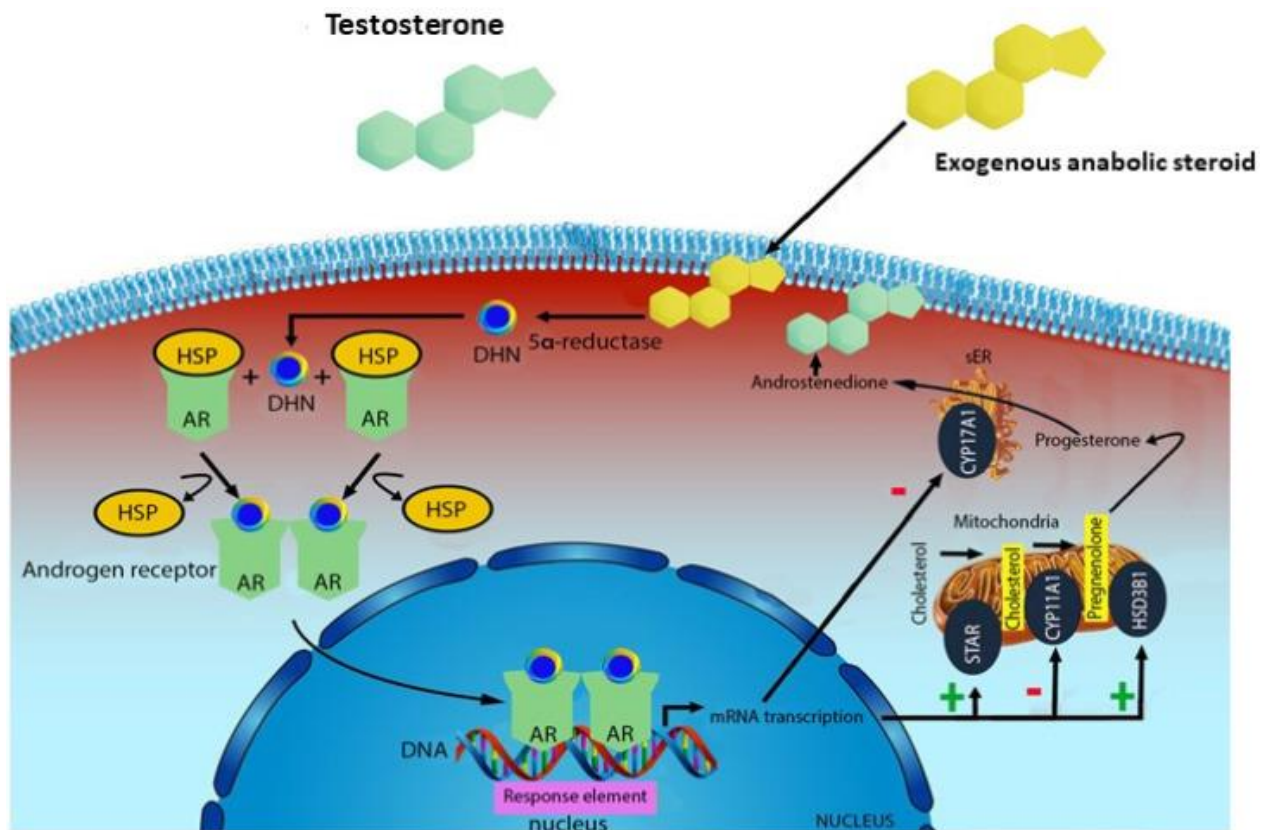
LBD:n pääasiallinen tehtävä on muodostaa taskumainen rakenne, joka sitoo androgeeneja ja näin ollen aktivoi reseptorin. LBD:n alueella sijaitsee myös aktivaatiofunktio 2 (AF-2) alue, jonka tehtävänä on sitoutua saman reseptorin N-terminaalidomeenin FXXLF-motiiviin (F = fenyylialaniini, L = leusiini, X = mikä tahansa aminohappo), jolloin muodostuva rakenne pystyy stabiloimaan

sitoutunutta androgeenia ja estämään sen ennenaikainen dissosiaatio (Dubbink et al., 2006; He et al., 1999). LBD:n tehtävänä on myös sitoa erityisesti FXXLF-motiivin omaavia koaktivaattoreita, sekä pienemmässä määrin sitoa myös LXXLL- motiivin omaavia koaktivaattoreita. (Dubbink et al., 2006; He et al., 2002) DNA:ta sitova domeeni koostuu kahdesta sinkkisormirakenteesta, joiden tarkoituksena on sitoutua kohdegeenien DNA:han, jossa ne tunnistavat spesifin androgeenivaste-elementin (ARE), joita esiintyy geenien promoottori- ja tehostaja-alueissa. (Fragkaki et al., 2009) Sarana-alue on NBD:n ja DBD:n välissä oleva niitä yhdistävä taipuisa domeeni, joka auttaa saavuttamaan oikean konformaation. Sarana-alueen on myös osoitettu sisältävän reseptorin translokaatioon tarvitseman signaalin, jonka avulla aktivoitu reseptori osataan kuljettaa sytoplasmasta tuman sisään. On myös mahdollista, että sarana-alue osallistuu myös koaktivaattoreiden sitomiseen. (Claessens et al., 2008; Zhous et al., 1994)



Kuva 3. Nauhakaavio androgeenireseptorista, johon on sitoutuneena anabolis-androgeeninen steroidi metriboloni. Kuvassa punaisella ovat α -kierteet ja keltaisella β -levyt. Vihreällä oleva alue on satunnaisesti laskostunutta aluetta. PDB-koodi: 1E3G

Androgeenireseptorit sijaitsevat epäaktiivisessa muodossaan sytoplasmassa lämpöshokkiproteiineihin (HSP) ja muihin chaperoneihin sitoutuneena. HSP:n ja chaperonien tehtävänä on stabiloida ja ankkuroida inaktiivinen reseptori kiinni solun tukirankaan. Ligandin sitoutuessa reseptoriin, tapahtuu konformaation muutos, joka saa HSP:t ja muut chaperonit irtoamaan ja joka mahdollistaa muiden proteiinien, kuten koaktivaattoreiden, sekä stabiloivien ja translokaatiota auttavien proteiinien sitoutumisen reseptoriin. Aktivoitu reseptori kuljetetaan sen jälkeen tumaan translokaatiosignaalin avulla, jossa se muodostaa toisen aktivoituneen AR:n kanssa dimeerin. Lisää transkription koaktivaattoreita sitoutuu muodostuvaan kompleksiin ja dimeeri sitoutuu sinkkisormirakenteidensa avulla androgeeniriippuvaisten geenien promoottori- tai tehostaja-alueille. Tämä saa aikaan histoniasetyylitransferaasiaktiivisuuden omaavien proteiinien sitoutumisen kompleksiin, jotka auttavat kromatiinin muokkauksessa, jotta geenien transkriptio voidaan aloittaa. Transkription jälkeen reseptori voidaan, joko kuljettaa takaisin sytoplasmaan uutta sykliä varten, tai se voidaan ubiquitinoida joka merkkää sen proteasomaaliseen hajotukseen, mikäli reseptoria ei voida käyttää uudelleen. (Bennett et al., 2010) Kuva 4 esittää androgeenin sitoutumista reseptoriin, sekä translokaatiota tumaan ja sen aikaansaamia vaikutuksia.



Kuva 4: Anabolis-androgeenisten steroidien toimintamekanismi. Anabolinen steroidi kulkeutuu solukalvon läpi sytoplasmaan, jossa se voi liittyä androgeenireseptoriin, joko suoraan tai se voidaan ensin pelkistää 5α -reduktaasin toimesta. Steroidin tai sen pelkistetyn tuotteen kiinnittyessä reseptoriin HSP:t irtoavat ja androgeenireseptorit aktivoituvat ja muodostavat dimeerin. Tämä dimeeri kuljetetaan tumän sisään, jossa se yhdessä muiden transkription koaktivaattoreiden kanssa tunnistaa oikean vaste-elementin DNA:ssa ja kiinnittyy siihen aloittaen kohdegeenien transkription. Transkription tuotteet estävät myös antamansa palautteen avulla testosteronin luontaista tuottamista kehossa. Kuva lähteestä (Albano et al., 2021)

On osoitettu, että AR:llä on olemassa myös kyky aktivoida erilaisia soluissa olevia signalointireittejä, kuten esimerkiksi PI3K/AKT-reittiä, joka säätelee solusykliä. Aktivoitunut AR reagoi PI3K:n $p85\alpha$ alayksikön kanssa, joka puolestaan aktivoituu ja fosforyloi AKT:n ja signaali siirtyy ketjussa eteenpäin. On mahdollista, että tämä ei-genominen aktiivisuus lopulta kuitenkin palvelee AR:n genomista aktiivisuutta, sillä AR:n ei-genomisesti aktivoimat kinaasit voivat puolestaan fosforyloidaa androgeenireseptoreja riippumatta siitä, onko ligandi sitoutunut reseptoriin. Tämä fosforylaatio auttaa reseptoreja selviämään hajotukselta solun sisällä ja näin ollen kasvattaa niiden määrää ja luo positiivisen palautteen. (Baron et al., 2004; Bennett et al., 2010)

Androgeenien on osoitettu myös lisäävän lihassolujen tumien määrää, jonka uskotaan johtuvan multipotenttien kantasolujen eli satelliittisolujen määrän kasvusta. Nämä satelliittisolut pystyvät fuusioitumaan olemassa olevien lihassolujen kanssa, kasvattaen niiden kokoa ja selittäen tumien lisääntymisen soluissa. (Sinha-Hikim et al., 2003) Androgeenien on myöskin osoitettu edistävän mesenkymaalisten kantasolujen erilaistumista lihassoluiksi ja samalla estävän niiden erilaistumista rasvasoluiksi, mikä voisi osaltaan selittää AAS:ssa havaittua vaikutusta, joka kasvattaa lihasmassaa mutta samalla myös vähentää kehossa olevaa rasvaa. (Singh et al., 2003)

AAS:illa on myös antikatabolisia vaikutuksia, joiden uskotaan johtuvan niiden mahdollisesta kyvystä vaikuttaa glukokortikoidireseptorien esiintyvyyteen geenien tasolla, tai mahdollisesti toimimalla glukokortikoidireseptorien antagonistina, mutta tästä on olemassa ristiriitaista tietoa, sillä osa steroideista omaa hyvin pienen affiniteetin glukokortikoidireseptoreihin ja osa taas omaa suuren affiniteetin. Glukokortikoidit edistävät lihaksissa tapahtuvaa proteolyysiä, jonka vuoksi sen reseptorien määrän vähentäminen tai antagonistina toimiminen vähentää kataboliaa. (Friedel et al., 2006; Kicman, 2008) Zhao työtovereineen (2004) osoitti myös, että oxandrolone nimisellä anabolis-androgeenisella steroidilla on antikatabolista aktiivisuutta, mutta tässä tapauksessa glukokortikoidien vaikutuksen inhibointi oli riippuvainen androgeenireseptorista, joka osoittaa, että androgeeni- ja glukokortikoidireseptoreilla on olemassa jonkinlaista yhteistä signalointia.

2.3. Anabolis-androgeenisten steroidien haittavaikutukset

Anabolis-androgeenisten steroidien vaikutuksia kehossa löytyy todella paljon, sillä androgeenireseptoreita esiintyy useissa eri kudoksissa. Karkeasti ne voidaan kuitenkin jakaa nimensä mukaan kahteen kategoriaan: anabolisiin vaikutuksiin, sekä androgeenisiin vaikutuksiin. Anaboliset vaikutukset kuvaavat AAS:en kykyä tehostaa kudoksissa tapahtuvia anabolisia reaktioita, joka johtaa mm. lihasmassan kasvuun ja luumassan ylläpitämiseen. Androgeeniset vaikutukset sen sijaan kuvaavat vaikutuksia, jotka aiheuttavat miesten ensisijaisia ja toissijaisia sukupuolitunnusmerkkejä, kuten parrankasvua.

AAS:ien liikakäyttö voi kuitenkin johtaa erinäisiin haittavaikutuksiin. Yksi mahdollinen syy haittavaikutuksiin voi olla AAS:ien kyky muokata mitokondrioiden elektroninsiirtoketjun ja mono-oksigenaasien toimintaa, sekä lisätä mitokondrioiden β -oksideaatiota. Tämä voi aiheuttaa epätasapainoa muodostuvien reaktiivisten happiradikaalien ja niiden neutraloinnin kanssa, jolloin soluihin kertyy enemmän happiradikaaleja, jotka voivat aiheuttaa esimerkiksi vaurioita DNA:ssa ja

mahdollisesti altistaa esimerkiksi syövälle. (Arazi et al., 2017) Tämän oksidatiivisen stressin ajatellaan liittyvän useiden AAS:ien käyttöön liittyvien sisäelinvaurioiden syntymiseen. Esimerkiksi Pey työtovereineen (2003) totesi tutkimuksessaan, että steroidin nimeltä stanozolol käyttö lisäsi rottien maksasoluissa esiintyvien oksidatiivisen stressin biomarkkerien määrää. Maksan lisäksi myös munuaiset kärsivät samasta oksidatiivisesta stressistä. Riezzo työtovereineen (2014) osoitti tutkimuksessaan, että pitkäaikainen nandrolonen käyttö lisäsi lipidien peroksidaation biomarkkeria, sekä vähensi antioksidanttien aktiivisuutta hiirten munuaissoluissa.

AAS:ien väärinkäyttö voi johtaa myös kognitiivisten toimintojen heikkenemiseen, sekä altistaa neurodegeneratiivisille sairauksille, kuten dementialle. Mahdollisia syitä näille haittavaikutuksille ovat joidenkin AAS:ien kyky aktivoida solujen apoptoosiin johtavaa reittiä, sekä aiemmin mainittu happiradikaalien kertyminen soluihin. On myös mahdollista, että AAS:t osallistuvat Hsp90-proteiinien pilkkomiseen, joka myös edesauttaa apoptoosin alkamista. Hsp90-proteiinit ovat chaperoneja, jotka sitovat pro-apoptoottisia proteiineja ja pitävät niitä inaktiivisessa muodossa ja osallistuvat samalla apoptoosin vastaisten proteiinien säätelyyn. (Basile et al., 2013; Lewis et al., 2000)

Pitkäaikaisella AAS:ien käytöllä voi olla myös yhteyttä sydänperäisiin ongelmiin ja tauteihin. Yksi mahdollinen syy sydämen ongelmiin on reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän (RAAS) yliaktivoituminen AAS:n käytön seurauksena. Tämä aktivaatio lisää uuden sydänlihaksen synteesiä ja voi johtaa vasemman kammion hypertrofiaan eli liiallisen kasvuun, jolloin sydän ei pysty pumppaamaan verta tarpeeksi tehokkaasti, joka voi johtaa sydämen vajaatoimintaan. RAAS säätelee verenpainetta, joten sen yliaktivaatio voi johtaa myös korkeaan verenpaineeseen. Samassa tutkimuksessa osoitettiin myös, että jotkin anaboliset steroidit, kuten 17α -alkyyli-testosteroni vähentävät HDL-kolesterolin määrää veressä. (Chrostowski et al., 2011)

AAS:ien käytöllä on olemassa myös sukupuolikohtaisia vaikutuksia. Miehillä AAS:ien käyttö voi aiheuttaa hormoniepätasapainoa. Epätasapaino syntyy, kun AAS:t vähentävät kehon oman testosteronin tuottoa, kuten edellä mainittiin. Toinen epätasapainoa vahvistava tekijä on kehossa olevan ylimääräisen testosteronin tai tässä tapauksessa joidenkin anabolisandrogeenisten steroidien muuntaminen aromataasin avulla estradiolimuothon, jotka voivat kiinnittyä estrogeenireseptoreihin. Tämä hormonien epätasapaino voi aiheuttaa miehillä feminisaatiota eli naismaisten piirteiden kehittymistä, kuten gynekomastiaa eli rintojen kasvua. Naisilla AAS:ien käyttö sen sijaan voi aiheuttaa maskulinisaatiota, myös hormoniepätasapainon vuoksi, mutta tässä tapauksessa tasapaino

asettuu enemmän androgeenien puolelle. (Barceloux & Palmer, 2013) Miehillä riskinä on jopa hedelmättömyys. Hedelmättömyyttä aiheuttaa AAS:ien antama negatiivinen vaste hypotalamus-aivolisäkeakselille. Hypotalamus aistii, että elimistössä on liikaa testosteronia tai tässä tapauksessa testosteroninjohdannaista ja lopettaa GnRH:n erittämisen, joka puolestaan saa aivolisäkkeen lopettamaan LH:n ja follikkelia stimuloivan hormonin (FSH) erittämisen, joita tarviitaan testosteronin biosynteesin aloittamiseen. Tämä voi johtaa hypogonadismiin eli sukupuolirauhasten vajaatoimintaan. Toinen mahdollinen hedelmättömyyteen ja hypogonadismiin vaikuttava tekijä on, että AAS:t voivat transkriptiotuotteidensa kautta antaa palautteen, joka häiritsee StAR-entsyymiin ja CYP17A1 eli sytokromi P450:n toimintaa, jotka ovat olennaisia osia steroidien biosynteesiä Leydigin soluissa kiveksissä. (el Osta et al., 2016; Pomara et al., 2016)

3. Anabolis-androgeenisten steroidien käyttö lääketieteessä

3.1. Anabolisten ominaisuuksien hyödyntäminen

Anabolis-androgeenisten steroidien anabolisilla ominaisuuksilla on olemassa mahdollisia käyttökohteita myös lääketieteessä, eikä pelkästään urheilussa tai lihasten kasvatuksen apuna. Hyvänä esimerkkinä voidaan pitää vakavien palovammojen hoitoa. Vakavien palovammojen yhteydessä esiintyy yleensä lisääntynyttä palaneen alueen lihasten proteiinien kataboliaa, joka voi johtaa hitaampaan paranemisprosessiin. (Hart et al., 2000) Tällaisessa tilanteessa AAS:t voivat auttaa, sillä ne auttavat lisäämään lihasten anabolialia, sekä näin ollen nopeuttavat paranemista ja voivat lyhentää sairaalassa vietettyä aikaa. Myös AAS:ien antikatabolinen vaikutus ehkäisee liiallista kataboliaa, sillä palovammoissa osittain hyperkataboliaa aiheuttaa suuri glukokortikoidien erittäminen. (Jeschke et al., 2007)

AAS:ien anabolisia vaikutuksia voidaan mahdollisesti myös hyödyntää esimerkiksi AIDS potilaita hoidettaessa. AIDS potilaat kärsivät useasti kakeksiasta eli kuihtumisesta sairautensa takia. Anabolisandrogeenisten steroidien on osoitettu lisäävän HIV positiivisten miesten lihasmassaa, sekä voimaa. Mahdollisesti myös muissa kroonisissa sairauksissa, joissa esiintyy kuihtumista, voitaisiin hyödyntää steroideja. AAS:ien lisätutkimuksia puoltaa myös se, että verrattuna esimerkiksi rekombinanttiin kasvuhormoniin, steroidien tuottaminen on halvempaa. (Bhasin et al., 2000)

Esimerkiksi leukemian tai joidenkin munuaisvauroiden aiheuttamaa anemiaa on hoidettu AAS:a käyttämällä, sillä ne stimuloivat luuydintä tuottamaan lisää punasoluja. Nykyään kuitenkin AAS:ia ei juuri käytetä tähän tarkoitukseen, koska synteettinen erythropoietiini on korvannut sen parempana hoitomuotona, jolla on vähemmän haittavaikutuksia. (Basaria et al., 2001)

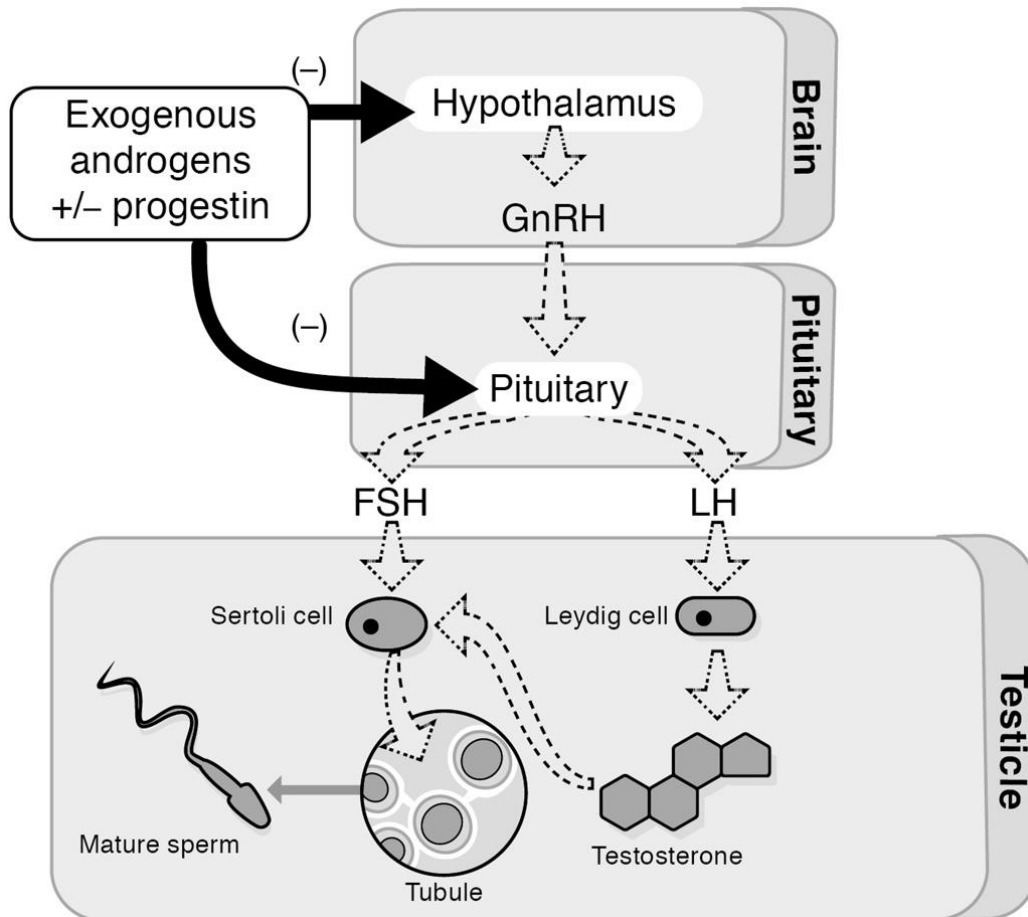
3.2 Androgeenisten ominaisuuksien hyödyntäminen

AAS:ien androgeenisiä ominaisuuksia hyödynnetään nykyään esimerkiksi hypogonadismin hoidossa. Hypogonadismissa kivekset eivät tuota tarpeeksi testosteronia, joten AAS:ia annostelemalla voidaan keinotekoisesti nostaa testosteroni pitoisuutta, tätä kutsutaan testosteronikorvaushoidoksi (TRT). TRT:ä voidaan toteuttaa useilla eri testosteronijohdannaisilla, joiden annostelutapa vaihtelee paljon. Annostelu voidaan tehdä esimerkiksi geelien ja voiteiden, ihonalaisten kapselien, pistosten tai oraalisesti otettavien tablettien muodossa. Kaikilla tavoilla on olemassa myös omat haittavaikutuksensa, esimerkiksi pistokohdan arkuus ja kipu, sekä epäkäytännöllisyys, tai oraalisesti otettavan metyyli-testosteronin hepatotoksisuus. Toisaalta olemassa on myös oraalisesti otettava testosteroniundekanoaatti (TU), joka imeytyy suoletta imusuonistoon ja välttää maksan porttilaskimojärjestelmän, eikä näin ollen ole maksalle myrkyllinen. (Swerdloff et al., 2020)

TU:ta ja muita AAS:ia voidaan käyttää myös transmiesten sukupuolenkorjaushoidossa. Jacobeit työtovereineen (2009) tutki TU:n vaikutuksia sukupuolenkorjaushoidossa 36 kuukauden hoidon aikana ja totesi, että TU toi toivottuja androgeenisiä vaikutuksia ilman suuria sivuvaikutuksia. Pieni lasku kokonaiskolesterolissa ja LDL-kolesterolissa oli havaittavissa, sekä nousua hemoglobiinissa ja hematokriitissä eli punasolujen suhteessa koko veren tilavuuteen. Hemoglobiinin ja hematokriitin nousua pystyttiin hallitsemaan TU:n annoksen muutoksella.

Miesten hormonaalinen ehkäisy on myös yksi AAS:ien mahdollinen käyttökohte. Miesten hormonaalinen ehkäisy hyödyntää androgeenien vaikutusta aikaisemmin mainittuun hypotalamus-aivolisäkekekselin toimintaan. Sen seurauksena vähentynyt LH:n tuotanto inhiboi testosteronin tuotantoa, jota tarvitaan siittiöiden tuottamiseen eli spermatogeneesiin ja vähentynyt FSH:n tuotanto yhdistettynä vähentyneeseen testosteronin määrään sen sijaan inhiboi kivesten sertolin soluissa tapahtuvaa spermatogeneesin aloitusta. (Griffin et al., 1996) Kuvassa 5 on kaavion avulla osoitettu kuinka androgeenit vaikuttavat hormonien tuotantoon ja spermatogeneesiin. Nykyään tutkimuksissa pyritään yhdistämään androgeenin kanssa myös progestiinia eli synteettistä keltarauhashormonia.

Progestiinilla on samanlainen vaikutus hypotalamus-aivolisäkeakseliin, kuin androgeeneilla, mutta yhdistämällä se androgeenin kanssa voidaan vähentää androgeenin liiallista annostusta, joka voi aiheuttaa aiemmin mainittuja haittavaikutuksia. (Mahabadi et al., 2009)



Kuva 5: Androgeenien ja progestiinin vaikutus hormonituotantoon ja spermatogeneesiin. Kuvan mustat nuolet kuvaavat anabolisandrogeenisten steroidien ja progestiinin aiheuttamaa negatiivista palautetta hypotalamukseen ja aivolisäkkeeseen, joka vähentää GnRH:n, FSH:n ja LH:n tuotantoa ja sitä kautta estää testosteronin tuotantoa Leydigin soluissa, joka puolestaan yhdessä vähentyneen FSH:n tuotannon kanssa estää spermatogeneesiä Sertolin soluissa kiveksissä. Kuva lähteestä (Roth et al., 2016)

Yksi mahdollinen käyttökohde AAS:lle on rintasyövän hoitaminen. AAS:ien on osoitettu hidastavan rintakudosten solujen kasvua, sekä lisäävän apoptoosia, joka voi estää syöpäkasvainten kasvua ja muodostumista. Eigélienén työtovereineen (2012) osoitti myös, että testosteroni ja dihydrotestosteroni estivät 17β -estradiolin aiheuttamaa rintakudoksen solujen kasvua. Heidän tutkimuksensa mukaan

DHT:n käyttö vähensi huomattavasti sykliini D1 mRNA:n määrää, joka on olennainen solusyklin siirtymisessä G1-vaiheesta S-vaiheeseen, joka selittää kasvun vähenemisen. Mekanismina on todennäköisesti AR:n liittyminen sykliini D1 promoottorialueen androgeenivaste-elementtiin ja inhiboimalla sykliini D1:n transkriptiota. Toisaalta pelkän testosteronin käyttäminen lisäsi sykliini D1 mRNA:n määrää, joka mahdollisesti selittyy testosteroni muuntumisella 17 β -estradioliksi aromataasin vaikutuksesta. Tämän vuoksi hoitomenetelmänä parempia ovat mahdollisesti AAS:t jotka eivät voi aromatisoitua.

4. Anabolis-androgeenisten steroidien käyttö urheilussa

Anabolis-androgeenisia steroideja käytetään myös urheilussa, jotta voitaisiin saavuttaa kilpailullinen etu verrattuna muihin kilpailijoihin. Etu perustuu AAS:ien vaikutukseen kasvattaa lihasmassaa ja voimaa. Erityisesti AAS:sta on hyötyä voimalajeissa, sekä kehonrakennuksessa. Steroidien käytön arvioidaan olevan yleistä myös esteettisten syiden takia. AAS:ien käytön yleisyyttä on kuitenkin erittäin vaikea arvioida luotettavasti. Iso osa tutkimuksista tehdään kyselyjen avulla, jossa ongelmaksi muodostuu vastausten luotettavuus, sekä oikeanlaisen otoksen valinta. (Bhasin et al., 2021)

Anabolis-androgeenisten steroidien haittavaikutusten vakavuus riippuu useista tekijöistä, kuten annoksen koosta ja käytetystä steroidista. Haittavaikutusten arviointi on näin ollen vaikeaa AAS:ien väärinkäyttöä tarkasteltaessa. Baker työtovereineen (2006) teetti kyselyn liittyen steroidien käyttöön kuntosalikävijöiden keskuudessa. Tässä kyselyssä 57 % AAS:ien käyttäjistä kertoi käyttävänsä enemmän kuin yhtä doping-ainetta samanaikaisesti, mikä lisää haittavaikutusten riskiä. Myös annosten koot ovat yleensä väärinkäyttäjien keskuudessa suuria ja yleensä ne jopa kasvavat käytön edetessä, joka entisestään lisää riskiä saada vakavia haittavaikutuksia (Graham et al., 2008)

Maailman antidopingtoimiston (WADA) mukaan anabolis-androgeeniset steroidit lasketaan kiellettyjen aineiden listalle niiden mahdollisesti antaman kilpailullisen edun vuoksi. (World anti-doping code international standard prohibited list 2022) WADA:n tehtävänä on valvoa kiellettyjen aineiden käyttöä ammattilaisurheilussa. AAS:ien käytön tunnistamiseksi WADA muodostaa urheilijoille steroidiprofiilin, jossa urheilijoiden virtsanäytteistä mitataan tiettyjä steroideja, sekä steroidien metaboliitteja, joita käytetään markkereina ja muodostetaan vertailukohta. Metaboliitit käsitellään ensin β -glukuronidaasilla, sillä ne ovat konjugoituneena glukuronihapon kanssa.

Markkerien pitoisuudet mitataan virtsanäytteistä käyttämällä kaasukromatografiaa yhdistettynä massaspektrometriaan. Vertailemalla uusia näytteitä steroidiprofiilin vertailukohtiin, voidaan huomata helposti isot muutokset eri markkerien pitoisuuksissa, jotka voivat mahdollisesti tarkoittaa AAS väärinkäyttöä tai muiden aineiden väärinkäyttöä, jotka lisäävät androgeenien määrää, kuten aromataasi-inhibiittorit, jotka estävät testosteroni muuntamisen estrogeeneiksi, tai istukkagonadotropiini, joka muistuttaa luteinisoivaa hormonia ja lisää testosteronin tuotantoa kiveksissä. (WADA Technical Document-TD2018EAAS Document Number: TD2018EAAS Version Number: 1.0 Endogenous Anabolic Androgenic Steroids Measurement and Reporting, 2018)

Glukuronidaation lisäksi, AAS:ien metaboliassa muodostuu myös konjugaatteja sulfaattiryhmän kanssa. Näiden metaboliittien tutkiminen ei ole mahdollista tarpeeksi tarkasti käyttämällä kaasukromatografiaa yhdistettynä massaspektrometriaan. Esquivel työtovereineen (2018) ehdotti ongelmaan ratkaisuksi nestekromatografiaa yhdistettynä ionisaatioon ja massaspektrometriaan. Heidän tutkimuksessaan haluttiin testata vain sulfaatin kanssa konjugoituneita metaboliitteja, joten näytteet tuli käsitellä ensin glukuronin kanssa konjugoituneiden metaboliittien, ei-konjugoituneiden metaboliittien ja muiden epäpuhtauksien poistamiseksi. Tämä saavutettiin käyttämällä heikkoa anioninvaihtopylvästä, sillä sulfaatti on vahvasti hapan ryhmä. Glukuronin kanssa konjugoituneet näytteet saatiin eluoitua pois pylvästä käyttämällä 2 % muurahaishappoa metanolissa ja lopulta pelkät sulfaatin kanssa konjugoituneet metaboliitit eluoiitiin 5 % ammoniakilla metanolissa. Sulfokonjugoituneet metaboliitit eroteltiin toisistaan käyttämällä käänteisfaasinestekromatografiaa, jolloin näytteet erotellaan toisistaan poolisuuden perusteella. Tällöin stationäärifaasi koostuu seoksesta, joka sisältää hiilivetyketjuja, jolloin voimakkaasti pooliset näytteet pääsevät eluoitumaan pylvään läpi ensin, kun vähemmän pooliset näytteet eluoiutuvat hitaammin, sillä hiilivetyketjujen väliset van der Waalsin voimat vetävät toisia puoleensa. Näytteiden sisältämät sulfokonjugoituneet metaboliitit pyrittiin tunnistamaan massaspektrometrisesti käyttämällä elektronisuihkuionisaatiota. Anabolis-androgeenisten steroidien tunnistamista ja niiden käytön valvomista ja kitkemistä voidaan pitää kilpajuoksuna, sillä uusia ja parempia tunnistusmenetelmiä tarvitaan, sitä mukaa, kun uusia niin kutsuttuja designer-steroideja tulee markkinoille, jotka ovat erityisesti suunniteltu välttämään tunnistetuksi tuleminen nykyisillä menetelmillä.

5. Design-steroidit

Design-steroideiksi kutsutaan synteettisiä anabolis-androgeenisia steroideja, jotka on erityisesti suunniteltu välttämään tunnistetuksi tuleminen urheilijoiden antamista dopingnäytteistä. Osa nykyään käytettävistä design-steroideista on tosiasiaa syntetisoitu ja julkaistu jo vuosikymmeniä sitten erityisesti 1950- ja 1960-luvuilla, jota pidetään steroiditutkimuksen kulta-aikana. Ongelmaksi muodostuu vähäinen tutkimustieto design-steroidien vaikutuksista ja turvallisuudesta. Historiallisesti WADA:n laboratoriot käyttivät epitestosteronin ja testosteronin suhdetta merkinä laittomasta steroidien käytöstä. Varhaiset design-steroidit käyttivät tätä hyväkseen lisäämällä epitestosteronia steroidin joukkoon, jolloin testosteronin ja epitestosteronin suhde ei muuttunut. Nykyään menetelmät ovat kuitenkin pääasiassa tarkempia, kuten kaasui- tai nestekromatografia yhdistettynä spektrometriaan, jolloin voidaan tunnistaa suoraan vaikuttava steroidi näytteistä. (Waller & McLeod, 2017)

Design-steroideja, joiden myyntiä ei ole vielä rajoitettu myydään ja markkinoidaan usein ravintolisinä tai harhaanjohtavilla nimillä, kuten luontaisina steroideina tai testosteronin tehostajina. Osa design-steroideista myydään myös prohormonien nimellä, sillä osan aktiivinen muoto muodostuu vasta aineenvaihdunnan seurauksena. (Baume et al., 2006) Koska design-hormoneita myydään ravintolisinä, niiden täytyy olla oraalisesti aktiivisessa muodossa, joka johtaa joissain tilanteissa normaalisti injektioilla annettavien steroidien 17- α -alkylointiin, joka lisää oraalista aktiivisuutta. Tämä muutos voi mahdollisesti olla munuaisille ja maksalle haitallinen. (Nasr & Ahmad, 2009)

6. Yhteenveto

Anabolis-androgeenisilla steroideilla eli testosteronin johdannaisilla on siis useita vaikutuksia, sekä erinäisiä käyttötarkoituksia niin hyvässä, kuin pahassakin mielessä. Hyvässä mielessä anabolis-androgeenisten steroidien anabolisia ja anti-katabolisia vaikutuksia voidaan käyttää kuihtumista aiheuttavien tautien ja vammojen hoitamiseen esimerkiksi AIDS- tai palovammapotilailla. Toisaalta myös androgeenisia ominaisuuksia voidaan hyödyntää esimerkiksi hypogonadismin hoidossa tai sukupuolenkorjauksessa. Yksi mahdollinen tulevaisuuden käyttökohte AAS:lle on miesten hormonaalinen ehkäisy, joka kuitenkin vielä tässä vaiheessa vaatii lisää tutkimusta ennen tällaisten valmisteiden saapumista markkinoille.

Kolikolla on myös olemassa kääntöpuoli, sillä anabolis-androgeenisia steroideja voidaan käyttää myös väärin. Niiden lihasmassaa ja voimaa kasvattavien ominaisuuksien vuoksi, AAS:sta on tullut suosittuja doping-aineita. Doping käytön lisäksi AAS:a käytetään paljon esteettisistä syistä, jotta saavutettaisiin helpommin suuremmat lihakset. Tällaisessa käytössä piilee omat riskinsä, joiden arvioiminen voi olla vaikeaa, sillä erilaisia steroideja on olemassa tuhansia ja annostukset ovat erilaisia. Tulevaisuuden ongelmana ovat myös jatkuvasti kehitettävät uudet design-steroidit, jotka eivät välttämättä näy testeissä yhtä tehokkaasti ja joiden vaikutusten arviointi voi olla huomattavasti vaikeampaa vähäisen tutkimustiedon takia. Tunnistusongelman ratkaisuksi on esitetty uudenlaisia tapoja tunnistaa eri androgeenien metaboliitteja, kuten sulfokonjugoituneiden metaboliittien tunnistus.

7. Kirjallisuusviitteet

- Albano, G. D., Amico, F., Cocimano, G., Liberto, A., Maglietta, F., Esposito, M., Rosi, G. L., di Nunno, N., Salerno, M., & Montana, A. (2021). Adverse Effects of Anabolic-Androgenic Steroids: A Literature Review. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *9*(1). <https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE9010097>
- Arazi, H., Mohammadjafari, H., & Asadi, A. (2017). Use of anabolic androgenic steroids produces greater oxidative stress responses to resistance exercise in strength-trained men. *Toxicology Reports*, *4*, 282. <https://doi.org/10.1016/J.TOXREP.2017.05.005>
- Barceloux, D. G., & Palmer, R. B. (2013). Anabolic—Androgenic Steroids. *Disease-a-Month*, *59*(6), 226–248. <https://doi.org/10.1016/J.DISAMONTH.2013.03.010>
- Baron, S., Manin, M., Beaudoin, C., Leotoing, L., Communal, Y., Veyssiere, G., & Morel, L. (2004). Androgen Receptor Mediates Non-genomic Activation of Phosphatidylinositol 3-OH Kinase in Androgen-sensitive Epithelial Cells. *Journal of Biological Chemistry*, *279*(15), 14579–14586. <https://doi.org/10.1074/JBC.M306143200>
- Basaria, S., Wahlstrom, J. T., & Dobs, A. S. (2001). Anabolic-Androgenic Steroid Therapy in the Treatment of Chronic Diseases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(11), 5108–5117. <https://doi.org/10.1210/JCEM.86.11.7983>
- Basile, J. R., Binmadi, N. O., Zhou, H., Yang, Y. hua, Paoli, A., & Proia, P. (2013). Supraphysiological doses of performance enhancing anabolic-androgenic steroids exert direct toxic effects on neuron-like cells. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *7*(APR). <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2013.00069>

- Baume, N., Mahler, N., Kamber, M., Mangin, P., & Saugy, M. (2006). Research of stimulants and anabolic steroids in dietary supplements. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, *16*(1), 41–48. <https://doi.org/10.1111/J.1600-0838.2005.00442.X>
- Bennett, N. C., Gardiner, R. A., Hooper, J. D., Johnson, D. W., & Gobe, G. C. (2010). Molecular cell biology of androgen receptor signalling. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, *42*(6), 813–827. <https://doi.org/10.1016/J.BIOCEL.2009.11.013>
- Bevan, C. L., Hoare, S., Claessens, F., Heery, D. M., & Parker, M. G. (1999). The AF1 and AF2 Domains of the Androgen Receptor Interact with Distinct Regions of SRC1. *Molecular and Cellular Biology*, *19*(12), 8383. <https://doi.org/10.1128/MCB.19.12.8383>
- Bhasin, S., Hatfield, D. L., Hoffman, J. A. Y. R., Kraemer, W. J., Labotz, M., Phillips, S. M., & Ratamess, N. A. (2021). Anabolic-Androgenic Steroid Use in Sports, Health, and Society. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *53*(8), 1778–1794. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002670>
- Bhasin, S., Storer, T. W., Javanbakht, M., Berman, N., Yarasheski, K. E., Phillips, J., Dike, M., Sinha-Hikim, I., Shen, R., Hays, R. D., & Beall, G. (2000). Testosterone Replacement and Resistance Exercise in HIV-Infected Men With Weight Loss and Low Testosterone Levels. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *283*(6), 763. <https://doi.org/10.1001/JAMA.283.6.763>
- Chrostowski, K., Kwiatkowska, D., Pokrywka, A., Stanczyk, D., Wójcikowska-Wójcik, B., & Gucza, R. (2011). Renin-angiotensin-aldosterone system in bodybuilders using supraphysiological doses of anabolic-androgenic steroids. *Biology of Sport*, *28*(1), 11–17. <https://doi.org/10.5604/935862>
- Claessens, F., Denayer, S., van Tilborgh, N., Kerkhofs, S., Helsen, C., & Haelens, A. (2008). Diverse roles of androgen receptor (AR) domains in AR-mediated signaling. *Nuclear Receptor Signaling*, *6*. <https://doi.org/10.1621/NRS.06008>
- Dubbink, H. J., Hersmus, R., Pike, A. C. W., Molier, M., Brinkmann, A. O., Jenster, G., & Trapman, J. (2006). *Androgen Receptor Ligand-Binding Domain Interaction and Nuclear Receptor Specificity of FXXLF and LXXLL Motifs as Determined by L/F Swapping*. <https://doi.org/10.1210/me.2005-0348>
- el Osta, R., Almont, T., Diligent, C., Hubert, N., Eschwège, P., & Hubert, J. (2016). Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic and Clinical Andrology*, *26*(1). <https://doi.org/10.1186/S12610-016-0029-4>
- Fragkaki, A. G., Angelis, Y. S., Koupparis, M., Tsantili-Kakoulidou, A., Kokotos, G., & Georgakopoulos, C. (2009). Structural characteristics of anabolic androgenic steroids contributing to binding to the androgen receptor and to their anabolic and androgenic activities: Applied modifications in the steroidal structure. *Steroids*, *74*(2), 172–197. <https://doi.org/10.1016/J.STEROIDS.2008.10.016>
- Friedel, A., Geyer, H., Kamber, M., Laudenschow, U., Schänzer, W., Thevis, M., Vollmer, G., Zierau, O., & Diel, P. (2006). Tetrahydrogestrinone is a potent but unselective binding steroid and

affects glucocorticoid signalling in the liver. *Toxicology Letters*, 164(1), 16–23.

<https://doi.org/10.1016/J.TOXLET.2005.11.006>

Graham, M. R., Davies, B., Grace, F. M., Kicman, A., & Baker, J. S. (2008). Anabolic steroid use: Patterns of use and detection of doping. *Sports Medicine*, 38(6), 505–525. <https://doi.org/10.2165/00007256-200838060-00005/FIGURES/5>

Griffin, P. D., Aribarg, A., Gui-yuan, Z., Jian, C., Guo-zhu, L., Anderson, R. A., Swerdloff, R. S., Wu, F. C. W., Baker, H. W. G., Xing-hai, W., Soufir, J. C., Paulsen, C. A., Ng, S. C., Gottlieb, C., Handelsman, D. J., Conway, A. J., Resch, B., Szollosi, J., & Farley, T. M. M. (1996). Contraceptive efficacy of testosterone-induced azoospermia and oligozoospermia in normal men. *Fertility and Sterility*, 65(4), 821–829. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58221-1](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58221-1)

Hackney, A. C. (2018). Anabolic Androgenic Steroids. *Doping, Performance Enhancing Drugs, and Hormones in Sport*, 13–24. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813442-9.00002-X>

Hart, D. W., Wolf, S. E., Mlcak, R., Chinkes, D. L., Ramzy, P. I., Obeng, M. K., Ferrando, A. A., Wolfe, R. R., & Herndon, D. N. (2000). Persistence of muscle catabolism after severe burn. *Surgery*, 128(2), 312–319. <https://doi.org/10.1067/MSY.2000.108059>

He, B., Kempainen, J. A., Voegel, J. J., Gronemeyer, H., & Wilson, E. M. (1999). Activation Function 2 in the Human Androgen Receptor Ligand Binding Domain Mediates Interdomain Communication with the NH2-terminal Domain. *Journal of Biological Chemistry*, 274(52), 37219–37225. <https://doi.org/10.1074/JBC.274.52.37219>

He, B., Minges, J. T., Lee, L. W., & Wilson, E. M. (2002). The FXXLF Motif Mediates Androgen Receptor-specific Interactions with Coregulators. *Journal of Biological Chemistry*, 277(12), 10226–10235. <https://doi.org/10.1074/JBC.M111975200>

Hsiao, P. W., & Chang, C. (1999). Isolation and Characterization of ARA160 as the First Androgen Receptor N-terminal-associated Coactivator in Human Prostate Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 274(32), 22373–22379. <https://doi.org/10.1074/JBC.274.32.22373>

Jeschke, M. G., Finnerty, C. C., Suman, O. E., Kulp, G., Mlcak, R. P., & Herndon, D. N. (2007). The Effect of Oxandrolone on the Endocrinologic, Inflammatory, and Hypermetabolic Responses During the Acute Phase Postburn. *Annals of Surgery*, 246(3), 351. <https://doi.org/10.1097/SLA.0B013E318146980E>

Kicman, A. T. (2008). Pharmacology of anabolic steroids. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 502. <https://doi.org/10.1038/BJP.2008.165>

- Kicman, A. T., & Gower, D. B. (2003). Anabolic steroids in sport: Biochemical, clinical and analytical perspectives. *Annals of Clinical Biochemistry*, 40(4), 321–356.
<https://doi.org/10.1258/000456303766476977>
- Lewis, J., Devin, A., Miller, A., Lin, Y., Rodriguez, Y., Neckers, L., & Liu, Z. G. (2000). Disruption of Hsp90 Function Results in Degradation of the Death Domain Kinase, Receptor-interacting Protein (RIP), and Blockage of Tumor Necrosis Factor-induced Nuclear Factor- κ B Activation. *Journal of Biological Chemistry*, 275(14), 10519–10526. <https://doi.org/10.1074/JBC.275.14.10519>
- Mahabadi, V., Amory, J. K., Swerdloff, R. S., Bremner, W. J., Page, S. T., Sitruk-Ware, R., Christensen, P. D., Kumar, N., Tsong, Y. Y., Bliethe, D., & Wang, C. (2009). Combined Transdermal Testosterone Gel and the Progestin Nestorone Suppresses Serum Gonadotropins in Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 94(7), 2313. <https://doi.org/10.1210/JC.2008-2604>
- Nasr, J., & Ahmad, J. (2009). Severe cholestasis and renal failure associated with the use of the designer steroid superdrol™ (Methasteron™): A case report and literature review. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(5), 1144–1146. <https://doi.org/10.1007/S10620-008-0457-X/FIGURES/4>
- Pomara, C., Barone, R., Marino Gammazza, A., Sangiorgi, C., Barone, F., Pitruzzella, A., Locorotondo, N., di Gaudio, F., Salerno, M., Maglietta, F., Sarni, A. L., di Felice, V., Cappello, F., & Turillazzi, E. (2016). Effects of Nandrolone Stimulation on Testosterone Biosynthesis in Leydig Cells. *Journal of Cellular Physiology*, 231(6), 1385. <https://doi.org/10.1002/JCP.25272>
- Roth, M. Y., Page, S. T., & Bremner, W. J. (2016). Male Hormonal Contraception: Looking Back and Moving Forward. *Andrology*, 4(1), 4. <https://doi.org/10.1111/ANDR.12110>
- Singh, R., Artaza, J. N., Taylor, W. E., Gonzalez-Cadavid, N. F., & Bhasin, S. (2003). Androgens Stimulate Myogenic Differentiation and Inhibit Adipogenesis in C3H 10T1/2 Pluripotent Cells through an Androgen Receptor-Mediated Pathway. *Endocrinology*, 144(11), 5081–5088.
<https://doi.org/10.1210/EN.2003-0741>
- Sinha-Hikim, I., Roth, S. M., Lee, M. I., & Bhasin, S. (2003). Testosterone-induced muscle hypertrophy is associated with an increase in satellite cell number in healthy, young men. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 285(1 48-1), 197–205.
<https://doi.org/10.1152/AJPENDO.00370.2002/ASSET/IMAGES/LARGE/H10731345004.JPEG>
- Swerdloff, R. S., Wang, C., White, W. B., Kaminetsky, J., Gittelman, M. C., Longstreth, J. A., Dudley, R. E., & Danoff, T. M. (2020). A New Oral Testosterone Undecanoate Formulation Restores Testosterone to Normal Concentrations in Hypogonadal Men. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 105(8), 2515. <https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGAA238>

*WADA Technical Document-TD2018EAAS Document Number: TD2018EAAS Version Number: 1.0
Endogenous Anabolic Androgenic Steroids Measurement and Reporting.* (2018).

Waller, C. C., & McLeod, M. D. (2017). A review of designer anabolic steroids in equine sports. *Drug Testing and Analysis*, 9(9), 1304–1319. <https://doi.org/10.1002/DTA.2112>

WORLD ANTI-DOPING CODE INTERNATIONAL STANDARD PROHIBITED LIST 2022. Retrieved August 4, 2022, from www.wada-ama.org

Zhous, Z.-X., Saro, M., Simentals, J. A., Lane, M. v, & Wilsonsflll, E. M. (1994). *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY A Ligand-dependent Bipartite Nuclear Targeting Signal in the Human Androgen Receptor REQUIREMENT FOR THE DNA-BINDING DOMAIN AND MODULATION BY NH2-TERMINAL AND CARBOXYL-TERMINAL SEQUENCES**. 269(18), 13115–13123. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(17\)36806-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(17)36806-0)