

Anabolički steroidi primjena i rizici za ljudsko zdravlje

Beganović, Lina

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:159:620308>

Rights / Prava: [Attribution-NoDerivatives 4.0 International](#)/[Imenovanje-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-11**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Lina Beganović

7553/N

**ANABOLIČKI STEROIDI – PRIMJENA I RIZICI ZA LJUDSKO
ZDRAVLJE**

ZAVRŠNI RAD

Predmet: Osnove toksikologije

Mentor: doc. dr. sc. Teuta Murati

Zagreb, 2020.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za toksikologiju

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam

Anabolički steroidi – primjena i rizici za ljudsko zdravlje

Lina Beganović, 58212470

Sažetak: Anabolički steroidi zajednički je naziv za tvari s hormonskim učinkom, bilo da su prirodno prisutni u organizmu ili umjetno sintetizirani u laboratoriju. Danas je područje primjene anaboličkih steroida vrlo široko te obuhvaća prehrambenu industriju, profesionalni i amaterski sport te terapijske svrhe. U ovom radu opisan je razvoj anaboličkih steroida te primjena u navedenim područjima. Primjena donosi i rizike za ljudsko zdravlje temeljene na istraživanjima na životinjama i studijama kod ljudi. Bez obira na način kako su dospjeli u ljudski organizam, anabolički steroidi mogu izazvati negativne učinke na organe imunološkog, kardiovaskularnog, reproduktivnog, živčanog, gastrointestinalnog i endokrinog sustava. Prilikom primjene anaboličkih steroida u obzir treba uzeti sve prednosti i nedostatke te odrediti učinke na organske sustave prema principu doza – odgovor, što daje uvid u zdravstvenu sigurnost primjene anaboličkih steroida.

Ključne riječi: anabolički steroidi, estradiol-17 β , testosteron, zdravstveni rizik

Rad sadrži: 31 stranica, 2 slike, 2 tablice, 88 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: doc. dr. sc. Teuta Murati

Pomoć pri izradi: izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič; Marina Miletić, mag. ing.

Datum obrane: 1. srpanj, 2020.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
University undergraduate study of Nutrition

Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Toxicology

Scientific area: Biotechnical Sciences
Scientific field: Nutrition

Anabolic steroids – application and human health risks

Lina Beganović, 58212470

Abstract: Anabolic steroids are a common name for substances with a hormonal effect, whether they are naturally present in the body or artificially synthesized in the laboratory. Today, the field of anabolic steroids application is very wide and includes the food industry, professional and amateur sports and therapeutic purposes. This paper describes the main points in the history of the anabolic steroids development and the meaning of application in these areas. The application also brings risks to human health based on animal research and human case studies. Regardless of the way they entered the human body, anabolic steroids can cause negative effects on the organs of the immune, cardiovascular, reproductive, nervous, gastrointestinal and endocrine systems. Considering the risks, when using anabolic steroids, all advantages and disadvantages should be taken into account and the effects on organ systems should be determined according to the dose-response principle, which provides insight into the health safety of anabolic steroids.

Keywords: anabolic steroids, estradiol-17 β , health risk, testosterone

Thesis contains: 31 pages, 2 figures, 2 tables, 88 references

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: Ph. D. Teuta Murati, Assistant Professor

Technical support and assistance: Ph. D. Ivana Kmetič, Associate Professor; MSc. Marina Miletić, Scientific Assistant

Defence date: July 1st 2020

Sadržaj

| | |
|---|-----------|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 2. POVIJEST PRIMJENE ANABOLIČKIH STEROIDA..... | 2 |
| 3. PREHRAMBENA INDUSTRIJA: PRIMJENA ANABOLIČKIH STEROIDA U PROIZVODNJI MESA..... | 5 |
| 4. PRIMJENA ANABOLIČKIH STEROIDA U SPORTU..... | 9 |
| 5. PRIMJENA ANABOLIČKIH STEROIDA U TERAPIJSKE SVRHE..... | 13 |
| 6. TOKSIKOLOŠKI RIZICI ANABOLIČKIH STEROIDA ZA LJUDSKO ZDRAVLJE..... | 16 |
| 6.1. RIZICI PRIMJENE ANABOLIČKIH STEROIDA U PREHRAMBENOJ INDUSTRIJI..... | 17 |
| 6.2. RIZICI PRIMJENE ANABOLIČKIH STEROIDA U SPORTU I U TERAPIJSKE SVRHE..... | 19 |
| 7. ZAKLJUČAK..... | 22 |
| 8. LITERATURA..... | 24 |

1. UVOD

Anabolički steroidi zajednički je naziv za niz spojeva s hormonskim učinkom, a mogu biti prirodno prisutne tvari u živom organizmu te one sintetski proizvedene strukturnim modifikacijama spolnih hormona, npr. testosterona. Glavna uloga testosterona je poticanje raznih androgenih i anaboličkih učinaka u tkivima. Androgeni učinci obuhvaćaju razvoj muških tjelesnih i spolnih karakteristika. I muškarci i žene imaju prirodno u svom tijelu ovaj hormon koji se sintetizira uglavnom u intersticijskim stanicama testisa, a u malim količinama i u ovarijima i kori nadbubrežne žlijezde (Pajčić i Sokanović, 2010). Anabolički učinak u konačnici dovodi do povećanja tkiva, rasta, a naročito hipertrofije mišićnih vlakana. Dolazi do ubrzanja sinteze proteina, povećanja samih poprečnoprugastih mišićnih vlakana, kao i povećanja ukupnog broja mišićnih stanica (Hoberman i Yesalis, 1995; Bhasin i sur., 1996). Razlog proizvodnje sintetskih steroida krije se upravo u tome što je u njihovom djelovanju naglašen anabolički aspekt, dok neželjeni androgeni učinci ostaju slabije izraženi. Mnogi ih ipak nazivaju anabolički androgeni steroidi (AAS) budući da se androgeno djelovanje do danas još uvijek nije uspjelo u potpunosti ukloniti. Zahvaljujući navedenim prednostima, anabolički su steroidi od davnina našli široku primjenu u raznim područjima. Prehrambena industrija najčešće ih koristi u proizvodnji mesa kako bi, između ostalog, optimizirala omjer mišićnog i masnog tkiva uzgajanih životinja. Praćeno kroz povijest, anaboličke steroide prvi su počeli koristiti profesionalni sportaši. Međutim, danas je sve popularnija njihova uporaba kod amaterskih sportaša i rekreativaca. To je rezultat sve veće dostupnosti anaboličkih steroida koji se lako nabavljaju ilegalnim putem iz često neprovjerenih izvora.

Razvojem znanosti, otkriveni su pozitivni rezultati primjene anaboličkih steroida i u terapijske svrhe. Niz je bolesti čije je simptome farmakološkim učinkom anaboličkih steroida moguće ublažiti, određena stanja njima se mogu liječiti, a mnoge mogućnosti blagotvornih učinaka još su u procesu istraživanja. Svaka od ovih primjena znatno je unaprijedila i proširila mogućnosti u okviru ljudskog djelovanja. S druge strane, znanost je pokazala da postoje rizici korištenja anaboličkih steroida u smislu ugrožavanja ljudskog zdravlja. Stoga je cilj ovoga rada istaknuti važnost opreza te dati detaljan uvid u pozitivne i negativne učinke primjene anaboličkih steroida.

2. POVIJEST PRIMJENE ANABOLIČKIH STEROIDA

Drevne civilizacije nisu poznavale testosteron kao hormon, no unatoč tome korištenje i vjerovanja o muškim spolnim hormonima sežu u razdoblje stare Grčke. Stari Grci upotrebljavali su razna sredstva za unapređenje sposobnosti sportaša na Olimpijskim igrama, među kojima su, osim biljnih ekstrakata, bili i pripravci ekstrakta iz animalnih testisa. Nadalje, Egipćani i Rimljani vjerovali su da spolni ud i testisi određenih životinja posjeduju ljekovita svojstva (Dotson i Brown, 2007). Tijekom 18. i 19. stoljeća provedeni su razni eksperimenti i prvi operativni pokušaji transplantacije testisa između životinja iste vrste te sa životinje na čovjeka. Time su uočene razlike u fizičkoj snazi i ponašanju kod primatelja transplantata (Freeman i sur., 2001; Nieschlag, 2005). Prvi pokušaj transplantacije testisa proveden je 1786. god. od strane škotskog kirurga Johna Huntera. Hunter je uspješno odstranio testise pijetlu i presadio ih na kokoš. Tek se 1849. god. govori o „supstanci u krvotoku“ pijetla koji određuje njegov izgled i ponašanje, a opisuje ju Arnold Adolf Berthold, profesor na sveučilištu u Göttingenu. Provodio je istraživanja na pijetlovima, tijekom rada u zoološkom vrtu te je promatrao učinke kastracije i reimplantacije tkiva testisa pri čemu je došao do zanimljivih spoznaja. Nakon postupka kastracije, kod pijetlova je uočeno smanjenje veličine kresta, gubitak interesa za ženke te agresivnog mužjačkog ponašanja. Uočeno je vraćanje ovih obilježja nakon reimplantacije tkiva testisa, usprkos deinervaciji organa (Nieschlag, 2005; Henriksen, 2005). Jedan od začetnika moderne endokrinologije je francuski fiziolog Charles Edouard Brown-Sequard čije je najznačajnije istraživanje zasigurno ono koje je proveo na samome sebi. Brown-Sequard samome je sebi ubrizgavao ekstrakte testikularnih tekućina izolirane iz zamoraca i pasa, što je objavio 1889. godine u *Société de Biologie* u Parizu. U svome priopćenju navodi kako je nakon subkutanih injekcija testikularnih tekućina uočio povećanu snagu, mentalnu sposobnost i apetit te da se zahvaljujući tome zahvatu oslobodio konstipacije i otežanog mokrenja (Brown-Sequard, 1889; Hoberman i Yesalis, 1995). Prvi prijedlog ubrizgavanja hormonalnih supstanci u organizam sportaša pojavio se 1896. godine u radu austrijskog fiziologa Oskara Zotha koji opisuje kako korištenje „ekstrakta“ poboljšava mišićnu snagu i „neuromišićni aparat“ čime bi se potencijalno poboljšao sportsku izvedbu (Hoberman i Yesalis, 1995; Dotson i Brown, 2007). Sličan rad Zoth je objavio u suradnji s kolegom liječnikom Fritzom Preglom. U tom radu iznijeli su rezultate eksperimenta u kojemu su u svrhu utvrđivanja mogu li ekstrakti testikularne tekućine dovesti do povećanja mišićne snage i poboljšati sportske izvedbe, ekstrakte testikularne tekućine izolirane iz bika ubrizgavali sebi (Hoberman i Yesalis, 1995; Dotson i Brown, 2007).

Do tada se i dalje koriste različiti nazivi za biološki aktivne tvari koje uzrokuju opisane promjene, no i dalje nije poznata točna struktura i mehanizam djelovanja molekula. Tek se 1902. god. u radu engleskih fiziologa i profesora W. M. Baylissa i E. H. Starlinga navedeno opisuje kao „kemijski glasnici“ (Dotson i Brown, 2007), a Starling je 1905. god. po prvi puta uveo termin „hormon“ tijekom predavanja „*The chemical control of the functions of the body*“ na sveučilištu Royal College of Physicians (Henriksen, 2005; Dotson i Brown, 2007).

Početak 20. stoljeća obilježili su razni pokušaji liječenja neplodnosti i ublažavanja bolova nekih stanja transplantacijom tkiva testisa u dijelove organizma čovjeka izvan skrotuma, sa životinje na čovjeka te s mužjaka na ženke životinja. Neki su pothvati pokazali manje, a neki više uspjeha, no svi su potaknuli interes svjetskih znanstvenika i pokrenuli lavinu novih spoznaja. Prvu izolaciju spolnih hormona iz ljudskih izlučevina proveo je njemački kemičar i profesor Adolf Butenandt 1929. godine. Najprije je uspješno izolirao estron iz mokraće trudnice, a potom i androsteron iz 15 000 L urina odraslog muškarca. Izolacija ljudskih spolnih hormona time je konačno pokrenuta. Nekoliko godina kasnije, znanstvenici su otkrili da hormoni izolirani iz testisa imaju veći androgeni učinak od onih izoliranih iz mokraće (Dotson i Brown, 2007). Butenandt se istakao i u svome radu s Gunicrom Hanischem s kojim je objavio rad „*A method for preparing testosterone from cholesterol*“ u njemačkom časopisu. Tomu je prethodilo osnivanje znanstvenih timova tijekom 1930-ih angažiranih od strane nekoliko farmaceutskih industrija s ciljem izolacije hormona testisa. 1935. god. je sudionik jednog takvog tima, Karoly David, zajedno s ostalim istraživačima po prvi put uveo riječ testosteron za do tada već mnogo puta opisanu supstancu. Prekretnicu u kemiji sinteze spolnih hormona potaknuo je rad Leopolda Ružičke i A. Wettsteina pod nazivom „*On the artificial preparation of the testicular hormone testosterone (andro-sten-3-one-17-ol)*“ objavljenog u časopisu *Helvetica Chimica Acta*.

1930-ih započinje provođenje eksperimenata na ljudima koji uključuju metil testosteron i testosteron propionat, najčešće korištenih za liječenje hipogonadizma (impotencija i nemogućnost održavanja sekundarnih spolnih karakteristika) kod muškaraca. Ubrzo je otkriveno da je testosteron moguće koristiti u liječenju niza poremećaja nadoknadom tkiva i stimulacijom rasta što je opisano otkrićem Charlesa D. Kochakiana u kojem navodi da testosteron povećava anaboličke procese u metabolizmu proteina (Hoberman i Yesalis, 1995; Dotson i Brown, 2007).

1935. god. predstavljen je testosteron u obliku injekcija čime započinje razdoblje intenzivnog korištenja ovog tipa ergogenog sredstva. Nacistički znanstvenici tvorcima su ovog oblika dopinga

čime započinje njegova prva primjena u sportu, čime se brzo pojavio i među njemačkim sportašima na Olimpijskim igrama u Berlinu 1936. god. (Iako neki podatci upućuju na to da su se određeni oralni oblici testosterona koristili već mnogo ranije među sportašima, 1920-ih). Od 1940-ih uporaba testosterona značajnije se proširila u terapijske svrhe. Najčešće su primijenjivani u liječenju različitih bolesti primarno ženskog dijela populacije. Među njima su o hormonu ovisan karcinom dojke, dismenoreja i menoragija. Rezultati te primjene među oboljelima pokazali su učinke kao što su povećanje apetita, ublažavanje boli i poboljšano opće stanje organizma (Hoberman i Yesalis, 1995; Dotson i Brown, 2007). Krajem 40-ih te početkom 50-ih godina 20. stoljeća primjena testosterona masovno se širi u smjeru sporta, poglavito u području zapadnog SAD-a (Dotson i Brown, 2007).

Na Olimpijskim igrama u Helsinkiju 1952. god. testosteron je korišten kao doping, pri čemu su sportaši, osim pozitivnog anaboličkog učinka morali trpjeti i snažne androgene nuspojave. Ubrzo se shvatilo kako je nužno proizvesti poboljšanu verziju do tada primijenjivanih supstanci. John Ziegler, tadašnji liječnik reprezentacije američkih dizača utega, 1955. godine okupio je znanstvenike koji su naposljetku sintetizirali novi oblik modificirane molekule slične testosteronu. Kemijsko ime mu je bilo metandrostenolon, a na tržište je bio izbačen pod nazivom Dianabol (Tepšić i Francis, 2002). FDA (engl. *Food and Drug Administration*) je 1958. god. odobrila korištenje metandrostenolona, no nedugo nakon toga, 1974. god. IOC (engl. *International Olympic Committee*) zabranio je upotrebu testosterona, kao i njegovih derivata. Unatoč tomu, anabolički su steroidi od tada široko zlorabljani u nizu sportova uključujući plivanje, nogomet, biciklizam, zimske sportove i odbojku (Dotson i Brown, 2007; Andrén-Sandberg, 2016).

IOC je 1999. god. osnovao Svjetsku antidopinšku agenciju (engl. *World Anti-Doping Agency*, WADA) koja je izradila dokument „*World Anti-Doping Code*“ koji opisuje sve postupke i supstance zabranjene za korištenje u profesionalnom sportu (Andrén-Sandberg, 2016).

Stručnjaci su s vremenom uočili da su neki korišteni oblici steroida toksični i da ne pokazuju željene rezultate (npr. 17- α -metil testosteron). Do tada su se proizvedeni oblici testosterona uzimali oralno, no umjesto toga započela je njihova proizvodnja u obliku kuglica koje su se umetale subkutano. 1950-ih proizveden je i u obliku injekcija s dugotrajnijim djelovanjem (npr. testosteron enantat), a osim toga, noviji derivati imali su i izraženiji anabolički učinak, što je znanstvenicima oduvijek i bio cilj. 1970-ih sintetiziran je testosteron undekanoat, međutim zbog dokaza o hepatotoksičnosti njegova oralna primjena ubrzo je doživjela neuspjeh. 1990-ih pojavili su se i pokušaji korištenja anaboličkih steroida u obliku flastera apliciranih na

površinu kože skrotuma ili nekog drugog dijela tijela kao i raznih testosteronskih gelova. Ono što se danas najčešće koristi su anabolici u obliku injekcija s dugotrajnim učinkom te bukalni oblici kratkoročnog učinka (Dotson i Brown, 2007; Andrén-Sandberg, 2016). Razvojem interneta, tijekom 90-ih, širi se globalna dostupnost raznih oblika anaboličkih steroida koji se sve više prodaju na crnom tržištu bez obzira na njihovu čistoću, sigurnost i provjerenost, što je isprva potaknuto prestankom njihove proizvodnje u nekoliko farmaceutskih pogona. Zakon o kontroliranim tvarima (engl. *Controlled Substance Act*, CSA) je dio Zakona o kontroli anaboličkih steroida (engl. *Anabolic Steroid Control Act*) iz 1990. god. prema kojemu su anabolički steroidi svrstani u treću kategoriju od strane američkog Kongresa. Svi kemijski i farmaceutski proizvodi koji potiču mišićni rast, između ostalog i svi derivati testosterona, uključeni su u ovu listu. Među njima se ne nalaze estrogene, progestine i kortikosteroidi (Dotson i Brown, 2007). Dopuna ovog zakona uslijedila je 1994. god. kada su anabolički steroidi i njihovi prekursori stavljeni na popis kontroliranih tvari (Dotson i Brown, 2007).

Od tada pa sve do danas proveden je veliki broj istraživanja koja obuhvaćaju sve izvore anaboličkih steroida i načine njihovog unosa u ljudski organizam. Mnoga dokazuju pozitivne i željene učinke, no još više istraživanja podupire tezu da njihovo korištenje predstavlja rizik za ljudsko zdravlje.

3. PREHRAMBENA INDUSTRIJA: PRIMJENA ANABOLIČKIH STEROIDA U PROIZVODNJI MESA

Novim dostignućima i razvojem znanosti tijekom povijesti uvelike smo uspjeli produžiti čovjekov životni vijek. Naglim porastom svjetske populacije pojavljuje se problem u proizvodnji dovoljne količine hrane. Sve većom konzumacijom mesa dolazi do razvoja tehnologije i uvođenja promjena u proizvodne procese. Jedna od njih postalo je korištenje raznovrsnih aditiva, koji između ostalog, obuhvaćaju i hormonske tvari (Sillence, 2004). Te se hormonske tvari svrstavaju u dvije grupe; one koje su prirodno prisutne u živim organizmima, a proizvedene su ekstrakcijom iz živog organizma ili laboratorijskom rekombinacijom DNA te sintetski hormoni koji su umjetno proizvedeni i ne nalaze se prirodno u živim organizmima (Waltner-Toews i McEwen, 1994).

Učinak anaboličkih steroida u prehrani i tretiranju uzgajanih životinja očituje se u povećanju efikasnosti uzgoja i ekonomske dobiti. Povećava se efikasnost iskorištenja hrane koju životinja unosi, dajući veću količinu proizvoda za istu količinu korištene stočne hrane ili čak istu količinu

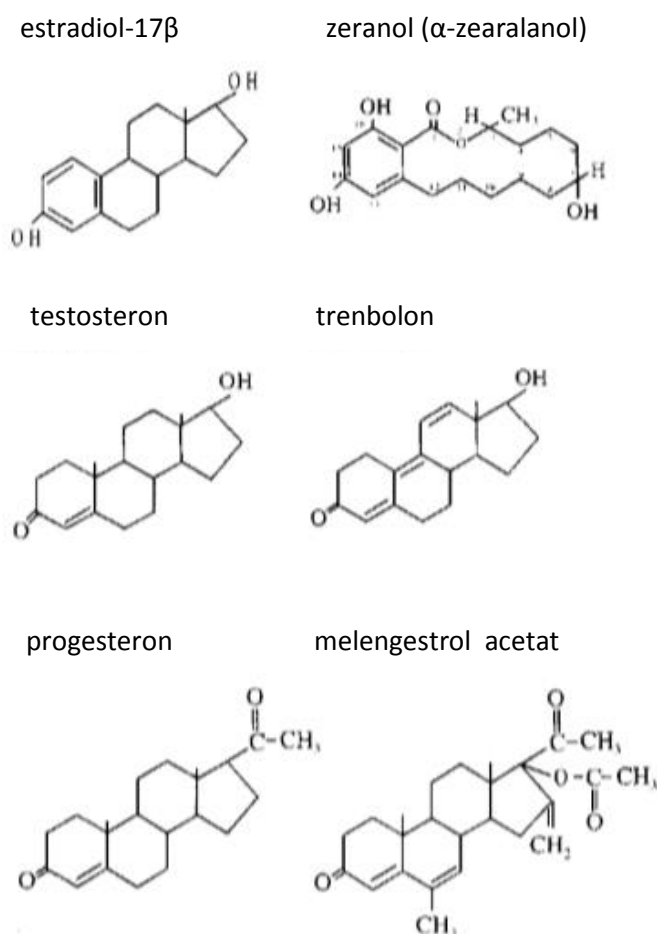
proizvoda za manju količinu unesene hrane (Brameld i Parr, 2016). Opisani cilj izražava tzv. efikasnost stočne hrane (engl. *feed efficiency*, FE) koja se izračunava omjerom promjene tjelesne mase životinje i mase unosene hrane (kg dobivene TM kg⁻¹ hrane) prema kojemu je efikasnost veća što je veća dobivena masa životinje po kilogramu hrane korištene za njezin uzgoj. Drugi korišteni termin je omjer pretvorbe hrane (engl. *feed conversion ratio*, FCR), a izračunava se kao omjer mase unesene hrane i dobivene tjelesne mase životinje te što je ta vrijednost manja, efikasnost je veća (Brameld i Parr, 2016).

Najveća upotreba anaboličkih steroida u proizvodnji mesa zabilježena je kod uzgoja peradi, govedine, svinja i ostale stoke (Lamming i sur., 1987; Simons i sur., 1990; Al-Doski i sur., 2015). Prema nekim autorima, anabolički steroidi u ovoj primjeni dio su veće skupine promotora rasta zajedno s beta-adrenergičkim agonistima i hormonom rasta. Svi oni do neke razine poboljšavaju FE uzgajanih životinja što je povezano s povećanjem nemasne mase tijela (prvenstveno skeletnih mišića) te smanjenjem masne mase (Sillence, 2004). Istraživanja su pokazala da samim poboljšanim rastom tkiva posljedično, dolazi i do povećane proizvodnje mlijeka i jaja uzgajanih vrsta, jednake ili poboljšane kvalitete. Rezultat tog djelovanja je veća brzina proizvodnje i veća ukupna ekonomska dobit. Iako je primjena anaboličkih steroida u mesnoj industriji zabranjena u Europskoj Uniji, problem je što se neke vrste anaboličkih steroida ipak ilegalno nabavljaju i primijenjuju u navedene svrhe u dijelovima svijeta kao što su Sjeverna i Južna Amerika, Indija, Južna Afrika, Kina i Australija (Brameld i Parr, 2016).

Biokemijski gledano, anabolički se steroidi zbog sličnosti u molekularnoj strukturi s testosteronom, vežu na androgeni receptor koji je prirodno prisutan i predviđen za vezanje testosterona i njegova metabolita dihidrotestosterona (Jeong i sur., 2010). Stimulacijom androgenog receptora pokreće se niz mehanizama koji dovode do stvaranja pozitivne ravnoteže dušika u stanici, potiče se sinteza proteina te se istovremeno usporava njihova razgradnja, dolazi do ubrzanog rasta i hipertrofije mišića. Osim toga, ubrzava se proces imobilizacije i iskorištavanja uskladištenog masnog tkiva čime se smanjuje masna masa tijela (Meyer, 2001; Kutscher i sur., 2002). Najčešće korišteni anabolički spolni hormoni u proizvodnji mesa na područjima izvan EU (Slika 1) su endogeni estradiol-17 β , testosteron i progesteron te sintetski zeranol (nesteroidni), trenbolon i melengestrol acetat (Meyer, 2001). Osim samih anaboličkih steroida, postoje i druge hormonske tvari koje imaju važnu ulogu u regulaciji rasta i metabolizmu proteina. To su primjerice hormon rasta, β_2 -agonisti, inzulin, inzulinski faktori rasta i glukokortikoidi (Meyer, 2001). Njihovo djelovanje ovisi o aktivnosti primijenjenih anaboličkih steroida. Tako je uloga glukokortikoida, koji se otpuštaju u trenutku stresa ili gladovanja, smanjenje stope sinteze proteina i povećanje katabolizma aminokiselina tj.

razgradnje proteina uskladištenih u mišićnom tkivu, jetri i krvnoj plazmi (Meyer, 2001). Neki anabolički steroidi kao što je trenbolon, djeluju kao antiglukokortikoidi. To znači da se vežu na glukokortikoidni receptor i onemogućuju opisano djelovanje, što doprinosi anaboličkom efektu. Osim toga, istraživanja su pokazala da trenbolon, kao anabolik s najefikasnijim učincima, kod štakora uzrokuje gotovo potpunu supresiju tirozin aminotransferaze koja sudjeluje u katabolizmu aminokiselina (Meyer, 2001). Kod stoke i ovaca utvrđena je veća anabolička aktivnost estrogenskih spojeva u usporedbi s androgenim spojevima. Poboľšano je nakupljanje proteina u skeletnom mišićju te je smanjena ekskrecija dušika. Također, estrogeni djeluju indirektno potičući lučenje hormona rasta, potičući receptore hormona rasta u jetri te povećavajući koncentraciju inzulinskog faktora rasta (IGF1) u krvi (Meyer, 2001).

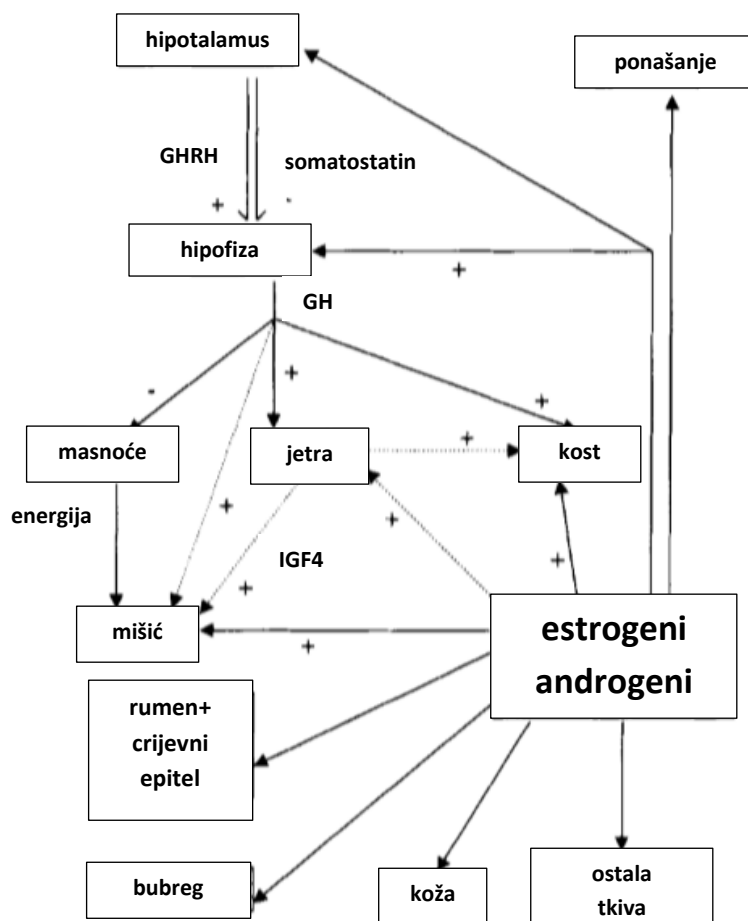
Zanimljivo je da su testosteron i ostali androgeni, koji imaju najveći anabolički učinak u ljudi, slabije efektivni u primjeni kod uzgoja stoke i ovaca. Razlog tomu je manja koncentracija prisutnih androgenih receptora u mišićnim tkivima uzgajanih životinja, koja za usporedbu iznosi svega $\frac{1}{4}$ koncentracije prisutnih estrogenskih receptora (Sauerwein i sur., 1991; Meyer, 2001). Osim toga, androgene tvari također potiču lučenje hormona rasta i IGF1 (Slika 2). Melengestrol acetat anabolički je spolni hormon čija je upotreba trenutno dozvoljena jedino na području Kanade i SAD-a u uzgoju junica. Djelovanje mu se razlikuje po tome što nema naglašene androgene učinke, budući da mu je vezanje na androgeni receptor neznatno, ali stimulira proizvodnju endogenog estradiola (Henricks i sur., 1997; Meyer, 2001).



Slika 1. Struktura anaboličkih spolnih hormona najčešće korištenih u područjima izvan EU (prema Meyer, 2001)

Široki spektar djelovanja spolnih anaboličkih hormona na ključna tkiva u organizmu prikazan je na Slici 2. Sve navedene tvari korištene u prehrani i tretiranju životinja za proizvodnju mesa naposljetku postaju dio hrane koju konzumiramo, a pojavljuju se u obliku ostataka čija se prisutnost često testira različitim analitičkim metodama kao što su plinska ili tekućinska kromatografija s masenom spektrometrijom (GC-MS ili LC-MS), imunološka ispitivanja (IA), tekućinska kromatografija visoke djelotvornosti s UV detekcijom (HPLC-UV) i tankoslojna kromatografija s UV ili fluorescencijskom detekcijom (TLC-UV/FL) (Scarth i sur., 2009).

Anabolički steroidi tim putem, u većoj ili manjoj mjeri, ulaze u čovjekov organizam te tamo nastavljaju svoje biološko djelovanje. Znanost se i danas bavi istraživanjem svih rizika primjene anaboličkih steroida na ljudsko zdravlje dospjelih u organizam putem hrane.



Slika 2. Sumarni prikaz širokog djelovanja anaboličkih estrogena i androgena u organizmu (prema Meyer, 2001)

4. PRIMJENA ANABOLIČKIH STEROIDA U SPORTU

Tijekom povijesti primjena anaboličkih steroida zabilježena je najprije među profesionalnim sportašima, a zadržala se sve do danas. Hormonalni učinci opisanih tvari omogućuju povećanje mišićne mase i snage, smanjenje udjela masnog tkiva te poboljšanu izdržljivost. Osim toga, uvelike skraćuju vrijeme oporavka tkiva nakon napornih i dugotrajnih treninga ili nakon ozljede te pojačavaju agresivnost poželjnu u nekim tipovima sporta. Dolazi do povećanja aerobnog kapaciteta jer anabolički steroidi potiču proizvodnju hemoglobina i eritrocita te povećavaju volumen krvi, što poboljšava cirkulaciju kisika do miofibrila tijekom vježbanja. Također, povećavaju stopu skladištenja kalcija u kostima čineći ih čvršćima i većima. Anabolički steroidi uvelike pomažu profesionalnim sportašima unaprijediti i optimizirati njihovu izvedbu. U novije vrijeme anabolički steroidi sve veću primjenu nalaze i među rekreativnim sportašima pa i nesportašima. Osnovni cilj ove skupine korisnika gotovo je uvijek poboljšanje fizičkog izgleda. Budući da se u današnjem svijetu sve više stavlja naglasak na vanjski izgled, perfekcionizam

preuzima kontrolu što dovodi do posezanja za ovakvim rješenjima. Neka istraživanja pokazala su da je doping korišten od strane 3 do 5 % mlađih korisnika i tinejdžera sportaša te 5 do 15 % odraslih amatera (Laure, 2000). Neki stručnjaci sportske medicine u SAD-u su još 1990. godine procijenili da, ovisno o vrsti sporta, od 5 % do 75 % profesionalnih sportaša i 2 % do 20 % sveučilišnih sportaša koriste steroide (Pajčić i Sokanović, 2010). Procjene o korištenju među srednjoškolskom populacijom dječaka u SAD-u kreću se od 4 % do 12 % (Kutscher i sur., 2002). Raširenost uporabe determinirana je sve većom dostupnosti anaboličkih steroida koji se danas vrlo lako nabavljaju bez liječničkog recepta, putem internetske trgovine. Vrlo često se ti ilegalno prodavani pripravci ne nalaze na listi provjerenih tvari sigurnih za korištenje. Također, neke vrste pripravaka prodaju se javno u fitness trgovinama pod kategorijom dodataka prehrani. Problem se javlja u tome što se na deklaracijama takvih proizvoda vrlo često izostavljaju određeni sastojci ili su navedene doze neistinite. Osim toga, kontrola sastojaka i njihova dozvoljivost u mnogim zemljama ostaje upitna. Prodavani proizvodi za ovu primjenu nalaze se u dva oblika: tablete koje se uzimaju oralno i injekcije koje korisnik ubrizgava samostalno (Borer, 2003). Komercijalni pripravci anabolika dijele se u tri grupe: A, B i C. A grupa obuhvaća topljive molekule koje imaju duži ugljikovodični lanac te se nalaze u formi injekcija, primjerice Durateston®. Grupa B obuhvaća proizvode u obliku tableta koje se uzimaju oralno, a poznato je da su teže razgradive u organizmu. Primjer takvog pripravka je Metiltestosteron. U grupu C ubrajaju se anabolički steroidi dobiveni modifikacijama a, b i c prstena u molekularnoj strukturi testosterona, također se uzimaju oralno, a primjer je Mesterolone (Borer, 2003). Navedena komercijalna imena bili su primjeri jednokomponentnih proizvoda, uz koje naravno postoje različiti hibridi, mješavine komponenti iz kategorija A, B i C („AC“ i „BC“ pripravci). Primjeri su Deca-Durabolin®, Durbolin®, Winstrol® i Anavar® (Borer, 2003).

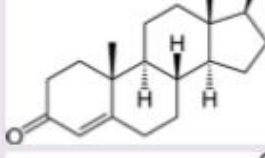
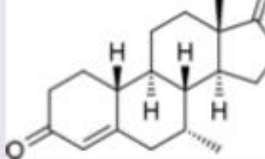
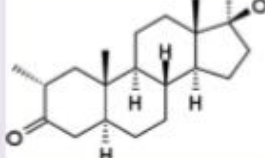
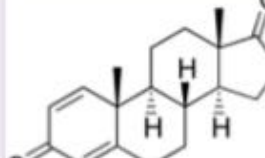
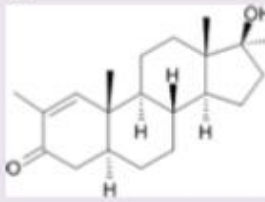
Budući da od 1999. god. WADA provodi testiranja među profesionalnim sportašima, ubrzo je došlo do razvoja nove vrste anaboličkih steroida koji su poznati pod nazivom dizajnerski steroidi (engl. *designer steroids*, DS). DS su lijekovi derivirani iz AAS-a poznati i kemijski modificirani da oponašaju učinke AAS-a, a istovremeno se na testiranjima ne može utvrditi njihova prisutnost. Prvi primjerak dizajnerskih steroida pojavio se već 2002. god., a ime mu je tetrahydrogestrinon (THG). THG se smatra prvim dizajnerskim steroidom plasiranim na crno tržište (Gheddar i sur., 2019). DS često se nalaze na tržištu pod različitim nazivima kao što su prirodni steroidi, prohormoni ili pojačivači testosterona. Iako imaju vrlo slične androgene učinke kao AAS, zbog kraće egzistencije u organizmu, produljenog metabolizma ili nedostatka referentnih standarda, teško se detektiraju u laboratorijima za antidoping. Dijelegu isti

mehanizam djelovanja kao testosteron vežući se na androgeni receptor (Rahnema i sur., 2015; Gheddar i sur., 2019). Svi su DS neizravni ili izravni derivati testosterona te je moguće sintetizirati nekoliko molekulskih modifikacija osnovne poznate strukture. Primjeri su halogenizacija, 17- α -metilizacija i hidroksilacija (Gheddar i sur., 2019). U Tablici 1 prikazane su kemijske strukture nekih DS u usporedbi s testosteronom.

Među amaterskim sportašima koji koriste neki oblik anaboličkih steroida s vremenom se razvio takozvani „zakon šutnje“. Dolazi do stvaranja subpopulacije korisnika AS u kojoj je „dozvoljen“ razgovor i savjetovanje za njihovo korištenje zbog međusobnog razumijevanja i osjećaja pripadnosti. Istovremeno, nastoji se sakriti ili zaniijekati korištenje osobama koje nisu pripadnici toga kruga. To opravdava činjenica da su u svijetu fitnesa korisnici anaboličkih steroida vrlo često etiketirani kao „lažnjaci“ i „prevaranti“. Jedno istraživanje provedeno u razdoblju od 14 mjeseci (od siječnja 2014. do veljače 2015. god.) na području sjeveroistočne Engleske daje točne citate intervjuiranih ispitanika koji privatno koriste AS (Richardson i Antonopoulos, 2019). Ispitanici su pronađeni u lokalnim teretanama, na borbenim mečevima, bodybuilding natjecanjima i promocijama fitnes proizvoda gdje je velika raširenost uporabe anaboličkih steroida. 2017. god. provedeni su dodatni intervjui s još 24 ispitanika te su svi rezultati objavljeni. Tom su prilikom osvijestena iskrena mišljenja i iskustva korisnika AS. Ovdje navodim samo jedan primjer od niza citata, a povezan je s opisanim „zakonom šutnje“ i osjećajem pripadnosti krugu korisnika. „Da, volimo da to ostane skriveno. Budući da ne možeš pričati okolo o tome, ni reći nikome osobno, zapravo ni ne znaš što radiš... Da odem negdje i kažem da ih koristim ispada kao da sam varao“ (Richardson i Antonopoulos, 2019). Ovakvo je mišljenje širokoprisutno u čemu nalazimo podlogu nabavljanja iz neprovjerenih izvora, nepravilnog doziranja i općenito nepravilne uporabe anaboličkih steroida na vlastitu odgovornost, što u nekim slučajevima završava kobno.

Problem anaboličkih steroida u Hrvatskoj izvan kruga profesionalnih sportaša srećom nije ni blizu toliko velik kao primjerice u SAD-u jer hrvatsko društvo nije (još uvijek) ni blizu tako natjecateljski ustrojeno kao američko. Istraživanja su pokazala da je uspješnost djelovanja anaboličkih steroida povezano s prehranom te načinom i intenzitetom primijenjivanih treninga (Pajčić i Sokanović, 2010). Kombinacijom visokoproteinske dijeta, tretmana anaboličkim steroidima i treninga mišićnog opterećenja moguće je postići znatno povećanje sinteze proteina u mišićnom tkivu koja se manifestira putem pojačanja jakosti i snage mišića te povećanja TM (mišićnog tkiva) (Johnson i O'shea, 1969).

Tablica 1. Kemijske strukturne formule testosterona i nekih sintetskih steroida (prema Gheddar i sur., 2019)

| Ime spoja | kemijska struktura |
|--------------------------------|--|
| Testosteron |  |
| Trestion ili Mentabolan |  |
| Metasteron |  |
| Boldion |  |
| Metilstenbolon |  |

S druge strane, znanost je dokazala brojne iznimno štetne nuspojave korištenja ovih tvari koje su detaljno objašnjene u nastavku. Stoga, bez obzira na sve željene učinke i korisnost u sportskoj izvedbi, anabolički se steroidi moraju koristiti s velikim oprezom.

5. PRIMJENA ANABOLIČKIH STEROIDA U TERAPIJSKE SVRHE

Farmakološki učinak anaboličkih steroida zahvaljujemo strukturnim modifikacijama testosterona čime su stvorene supstance koje se koriste u kliničke svrhe. Specifično, jedan od ciljeva bio je razviti spojeve s duljim djelovanjem koji bi povećali efikasnost samog testosterona, koji je prebrzo razgrađen kada se primijenjuje oralno (Foss, 1939; Hickson i sur., 1989). Ostali su ciljevi bili, dakako, razviti spoj sa smanjenim androgenim djelovanjem koje je ovdje manje potrebno. Najčešće provedene strukturne modifikacije testosterona su: supstitucija vodikova atoma alkilnom grupom na poziciji C17a te esterifikacija različitim karboksilnim kiselinama β -hidroksi grupe na položaju 17a. Prvi navedeni proizveden je da bi se poboljšala oralna aktivnost testosterona usporavanjem njegove razgradnje u jetri. Osim toga, alkilne grupe na položaju 17a mijenjaju konfiguraciju molekule čime se smanjuje njihova dostupnost za metaboličke enzime. Duljina esterske veze kod druge navedene vrste modificiranja određuje trajanje djelovanja AS. Dulje karboksilne kiseline stvaraju manju polarnost molekule s pratećim povećanjem lipidne topljivosti. Rezultat je sporije otpuštanje u sistemsku cirkulaciju. Stoga je druga vrsta stvorena za parenteralnu primjenu. Provedene su i druge promjene i supstitucije estera testosterona izvan položaja C17 s ciljem stvaranja molekula većeg anaboličkog učinka, a primjer za to su 19-nortestosteron esteri kao nandrolon dekanat s metilnom grupom na C19 položaju (Hickson i sur., 1989). Tablica 2 prikazuje nazive najčešće korištenih modifikacija testosterona (Potts i sur., 1976).

Anabolički steroidi koriste se u liječenju nekoliko teških bolesti, odnosno pomažu u poboljšanju stanja pacijenta. Primarno, kod muškaraca se upotreba ističe u dijagnozama pri kojima je endogena proizvodnja testosterona smanjena ili nepostojeća, što može biti urođena ili stečena pojava (MSD Priručnik dijagnostike i terapije, 2014). Naziv bolesti – hipogonadizam, vrlo je širok te se dijeli na primarni, sekundarni i miješani oblik. Ponekad je neadekvatna proizvodnja testosterona u muškaraca uzrokovana nekim drugim stanjima kao primjerice teškim opeklinama ili HIV-infekcijom (Kicman, 2008). Anabolički se steroidi u terapiji hipogonadizma koriste parenteralno, u obliku dugodjelujućih estera testosterona koji povisuju razinu cirkulirajućeg testosterona u organizmu (Hickson i sur., 1989). Terapija se često primijenjuje kod mladića s hipogonadizmom u pubertetu, uzimajući u obzir i hormon rasta. Važno je naglasiti da uporaba AS u terapiji ne može obnoviti (izliječiti) disfunkciju spolnih žlijezda, odnosno spermatogenezu, ali poboljšava hormonalni status čime dolazi do obnavljanja sekundarnih spolnih karakteristika i seksualne funkcije (Hickson i sur., 1989). Dodatno, koncentracije testikularnog testosterona moraju biti barem 10 puta veće od razine perifernog testosterona da bi se održala proizvodnja spermija (Hickson i sur., 1989). Postoje istraživanja

u kojima se pokušavao istražiti učinak AS u sprječavanju zaostalog rasta u pubertetu kod nekih individua kojima to predstavlja problem. Eksperimenti nisu uvijek davali željene rezultate, a potencijalna nuspojava terapije očituje se u ubrzavanju sazrijevanja koštane srži i preranom zatvaranju epifize, što naposljetku rezultira još nižim rastom u odrasloj dobi (Hickson i sur., 1989). Jedino tretman u kombinaciji s hormonom rasta može imati pozitivne učinke na brzinu rasta bez disproporcionalnog razvoja skeleta (Pertzalan i sur., 1977, Hickson i sur., 1989). Nadalje, anabolički se steroidi često koriste u stanjima gdje je prisutno propadanje mišićnog tkiva, gubitak apetita ili je ubrzan katabolizam uzrokovan traumom kao što su kaheksija onkoloških bolesnika, AIDS, bubrežna disfunkcija, opekline i teške operacije (Basaria i sur., 2001). U liječenju stanja malaksalosti i slabosti te terminalnih stanja bolesti mogu poboljšati apetit i opće stanje organizma (Pajčić i Sokanović, 2010). AS i u ovim slučajevima pomažu u povećanju tjelesne i mišićne mase zadržavanjem pozitivne ravnoteže dušika (kao i u ostalim primjenama).

Tablica 2. Primjeri strukturnih modifikacija testosterona primijenjivani u terapijske svrhe (Potts i sur., 1976)

| Glavne strukturne modifikacije i naziv steroida | druge strukturne modifikacije | Preporučeni raspon kliničke doze | Anabolička/androgena aktivnost |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| C17 alkilacija | | | |
| Oksandrolon | zamjena C2 kisikom | 5-10 mg dan ⁻¹ | 3,22/0,24 |
| Stanozolol | prsten pirazola na c3, pozicija 2 | 6 mg dan ⁻¹ | 2,0-3,2/0,3 |
| Oksimetolon | hidroksimetilen grupa na c2 | 5-10 mg dan ⁻¹ | 3,2/0,45 |
| Metandrostenolon | dvostruka veza na c1 | 5 mg dan ⁻¹ | 2,1/0,6 |
| Metiltestosteron | nema | 10-50 mg dan ⁻¹ | 1,14/0,94-1,03 |
| 17β-esteri | | | |
| Testosteron cipionat | nema | 50-40 mg svakih 2-4 tjedna | 0,36/0,25-0,5 |
| enantat | nema | 50-400 mg svakih 2-4 tjedna | |
| propionat | nema | 25-50 mg 2-3 puta tjedno | |
| Nandrolon dekanoat | uklonjena metil grupa na c19 | 50-100 mg svaka 3-4 tjedna | 3,29-4,92/0,31-0,41 |

Anabolički steroidi, kao što su esteri testosterona i 17- α -alkilirani steroidi oksimetolon i oksandrolon, mogu igrati važnu ulogu u liječenju kaheksije povezane s AIDS-om, ozbiljnih opekline i disfunkcije bubrega, kada su prehrana i standardna njega neučinkovite (Basaria i sur., 2001). Osim za poboljšanje općeg stanja kod onkoloških bolesnika, anaboličkim steroidima nalazimo primjenu i u liječenju samog karcinoma. Opće je prihvaćeno da AS imaju pozitivan učinak protiv progresije razvoja karcinoma dojke. Primijenjuju se u nekim slučajevima metastaskih tumora dojke ovisnih o hormonima (Pajčić i Sokanović, 2010). Također, zbog opisanog poticajnog učinka na tjelesna tkiva, AS se često koriste i u liječenju pothranjenosti pri čemu otvaraju apetit i pomažu u povećanju tjelesne mase te sprječavaju propadanje iste. Upravo zbog velike moći poboljšanja sinteze crvenih krvnih stanica, anabolički se steroidi koriste i u liječenju nekih aplastičnih anemija. Unatoč tome što je uspjeh takve terapije individualan, još uvijek se primjenjuje u tu svrhu. Osim individualnih razlika, učinkovitost anaboličkih steroida ovisi o vrsti anemije i mogućnosti eritropoetina da stimulira koštanu srž za povećanje proizvodnje prekursora crvenih krvnih stanica. Međutim, budući da je razina cirkulirajućeg eritropoetina niska, AS ne pomažu u slučaju anemije kod kronične bubrežne disfunkcije, osim ako se dodatno ne primijenjuje odgovarajuća hemodijaliza. Kombinacija dijalize i primjene AS-a uspješna je samo ako eritropoetski učinak nije „maskiran“ stanjima poput uništavanja crvenih krvnih stanica, nutritivnim deficitom, hemolizom i hemoragičnom dijatezom (Hickson i sur., 1989). Sarkopenija - gubitak mišićnog tkiva i jakosti starenjem, također može biti liječena anaboličkim steroidima. U tu svrhu najčešće se koriste AS pod imenima nandrolon dekanolat, trestolon (MENT) i oksandrolon. U starijih žena, primjena oksandrolona stimulira mišićni proteinski anabolizam (Sheffield-Moore i sur., 2006). Druga česta bolest starijih koja se također može tretirati anaboličkim steroidima je osteoporoza, poremećaj koštanog sustava karakteriziran smanjenom čvrstoćom kostiju zbog koje oboljeli imaju veći rizik od frakture (Lorentzon i Cummings, 2015). Anabolički steroidi potiču deponiranje kalcija tj. njegovo ponovno ugrađivanje u kost i time sprječavaju njezino propadanje. AS, poput nandrolon dekanolata, mogu simptomatski poboljšati osteoporotično stanje, iako se danas njihova uporaba sve manje zagovara budući da su alternativna, novija rješenja poput bifosfonata i hormona estrogena pokazala veću učinkovitost u liječenju (Kicman, 2008). Ponekad, zbog određenih poremećaja, može doći do pretjeranog lučenja hormona glukokortikosteroida što dovodi do značajnog trošenja tjelesne i mišićne mase. Pokazalo se da anabolički steroidi umanjuju gubitak proteina uzrokovan glukokortikosteroidima (Evans, 1962). U istraživanju na životinjama, tretman testosteronom bio je djelomično učinkovit u usporavanju atrofije povezane s imobilizacijom, za što se smatra da je povezano s glukokortikosteroidima. Anabolički steroidi koriste se i za unaprjeđivanje imunološkog sustava.

Neke autoimune bolesti povezane s nedostatkom T limfocita mogu se liječiti anabolicima koji potiču aktivnost istih (Weinstein i Berkovich, 1981). S obzirom da se mnoge kardiovaskularne bolesti temelje na formiranju ugrušaka i promijenjenoj fibrinolizi, anabolički steroidi koriste se i za sprječavanje tih pojava zbog učinka povećanja fibrinolitičke aktivnosti. Prije nego što ih je Ujedinjeno Kraljevstvo povuklo s tržišta, oksimetolon i stanazolol su se koristili u kontroli i prevenciji hereditarnog angioedema. Navedeni anabolički steroidi pomagali su na način da su poticali proizvodnju C-1 inhibitora esteraze (ključan u regulaciji aktivacije klasičnog puta sustava komplementa) čiji nedostatak ili manjkava produkcija uzrokuju ovu bolest. Dodatni navodi primjene AS u terapijske svrhe su smanjivanje svrbeža pri kroničnoj opstrukciji žučnih puteva te korištenje kao oblik muške kontracepcije (Kicman, 2008). Svjetska zdravstvena organizacija utvrdila i učinkovitost testosterona kao oblika kontracepcije (Burge, 1994). Ova kontraceptivna metoda temelji se na spoznaji da progestageni upravljaju inhibicijom sekrecije gonadotropina. Za pokretanje spermatogeneze u testisima, nužna je produkcija gonadotropina hipofize: luteinskog hormona i folikulostimulirajućeg hormona. Primjenom tvari s hormonskim učinkom, utječe se na os hipotalamus-hipofiza, čime se suprimira otpuštanje gonadotropina, a time i proizvodnja spermija (Grimes i sur., 2004). Bez obzira na već široku primjenu anaboličkih steroida u terapijske svrhe, mnogo je stanja gdje bi teoretski oni mogli uvelike pomoći, ali u praksi je to vrlo individualno te nije uvijek slučaj. Na primjer, terapija kod oboljelih od HIV-a koji pate od naglog pada tjelesne mase i pothranjenosti trebala bi poticati povećanje mišićne mase, kvalitete života i fizičkih funkcija, no ne doživljava svaki pacijent poboljšanje (Johns i sur., 2005).

6. TOKSIKOLOŠKI RIZICI ANABOLIČKIH STEROIDA ZA LJUDSKO ZDRAVLJE

Istraživanja su pokazala da neki od do sada opisanih anaboličkih steroida pokazuju rizik od štetnih posljedica na ljudsko zdravlje, dok drugi pokazuju potpunu sigurnost korištenja (Kicman, 2008). U ovom radu istraženi su mogući štetni učinci AS unesenih u organizam, bilo putem ostataka veterinarskih preparata u mesu, bilo direktnim unosom kao ergogenih sredstava ili u kliničke svrhe.

6.1. RIZICI PRIMJENE ANABOLIČKIH STEROIDA U PREHRAMBENOJ INDUSTRIJI

Kada govorimo o samom unosu anabolika hranom, zadatak je odrediti prisutnost anabolika te identificirati prihvatljivu razinu koja neće prouzročiti nikakve negativne efekte. Toksikološki utjecaj obuhvaća bilo kakav biološki negativan učinak uzrokovan direktnim unosom veterinarskog pripravka, kao na primjer promjenu u tjelesnoj masi, imunološku supresiju, i različite poremećaje normalnih tjelesnih funkcija (Jeong i sur., 2010). WHO (engl. *World Health Organisation*) navodi kako su karakterizacija opasnosti, identifikacija opasnosti, karakterizacija rizika i procjena izlaganja ključni koraci u samoj procjeni rizika (WHO, 2004). Veza doza-odgovor najčešće ju opisuje pojmovima kao što su NOAEL (engl. *no observed adverse effect level*) – najviša doza pri kojoj nema uočenog štetnog učinka, ADI (engl. *acceptable daily intake*) - prihvatljiv dnevni unos, BMDL (engl. *benchmark doses at lower confidence limit*) - referentna doza s nižom granicom intervala pouzdanosti, faktor sigurnosti i dr. Hormonske supstance koje se koriste kod uzgoja životinja najčešće se ugrađuju u obliku implantanata u uhu, od kuda se otpuštaju u krvotok i vežu na ciljne receptore. Implantati se zajedno s uhom, nejestivim dijelom životinje, otklanjaju pri obradi trupa te se tako onemogućava direktan unos u čovjekov gastrointestinalni trakt. Smatra se da najmanju opasnost od štetnih učinaka možemo očekivati primjenom hormonskih supstanci inače prirodno prisutnih u organizmu životinje. Subkutani implantati u nejestivom području uha koji mogu sadržavati estradiol, progesteron i testosteron, polako se otpuštaju iz mjesta umetka, a izravna izloženost ljudi neapsorbiranim hormonima izbjegnuta je otklanjanjem uha životinje u klaonici (Waltner-Toews i McEwen, 1994). U studijama provedenim na ljudima, estradiol uziman oralno biološki je inaktivan jer se metabolizira u jetri i gastrointestinalnom traktu. S druge strane, postoji dovoljno znanstvenih dokaza da estradiol-17 β , često korišten u mesnoj industriji, pokazuje karcinogenost kod ljudi i time je svrstan u grupu 1 – „sigurni karcinogeni za ljude” prema IARC-u (engl. *International Agency for Research on Cancer*). Kao uzrok razvoja karcinoma može se uzeti vezanje estradiol-17 β na hormonske receptore, budući da se tumori češće pojavljuju u tkivima gdje postoji velik broj receptora. IARC tvrdi (IARC, 1979; IARC, 1999), što potkrepljuju i mnoga istraživanja (Lasne i sur., 1990; Ho i Roy, 1994; Han i sur., 1995; Tsutsui i sur., 1995; Seraj i sur., 1996) da testosteron ima genotoksičan potencijal. U istraživanjima na životinjama utvrđena je karcinogenost s pojavom tumora na hipofizi, dojka, vagini, cerviksu, uterusu i testisima, kostima i limfnim organima kod miševa te pojave karcinoma bubrega kod hrčaka (IARC, 1979). JECFA (engl. *The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) je utvrdila da su one količine ostataka estradiola koje čovjek unese prehranom nedostatne za hormonski štetan učinak kod ljudi (JECFA, 2000a). Slično je s progesteronom kojem je nakon slabe oralne

apsorpcije i razgradnje u probavnom sustavu biološka dostupnost manja od 10 % (Simon i sur., 1993). Iako postoje istraživanja koja pokazuju da ovaj hormon potencijalno može izazvati negativne promjene na uterusu u žena, količina unesenog spoja hranom je tisuću puta manja od razine prirodno proizvedog u odraslih, zdravih muškaraca i žena. Progesteron također indicira povećanje kolesterola u plazmi, LDL-a (engl. *low density lipoproteins*) - lipoproteina niske gustoće, smanjenje HDL-a (engl. *high density lipoproteins*) - lipoproteina visoke gustoće i ekskreciju soli (Jeong i sur., 2010). Provedena su istraživanja na muškarcima volonterima te na životinjama, kako bi se utvrdila moguća toksičnost ostataka testosterona u mesu. Testosteron uziman oralno kod ljudi, nije pokazao nikakve nuspojave, dok je direktno injektiran testosteron enantat u mišić odraslih mužjaka babuna doveo do promjena kao što su povećanje mase i volumena prostate, povećanje količine serumskog testosterona, dihidrotestosterona, estradiola i androstenediona (Karr i sur., 1984). Kao i kod ostalih prirodno prisutnih anabolika, utvrđeno je da su količine testosterona unesene primjerice govedinom putem hrane tisuću puta manje od ADI (Jeong i sur., 2010). Iako rizik postoji, ne može se sa stopostotnom sigurnošću tvrditi da su ostatci testosterona u mesu karcinogeni za ljude jer nedostaje istraživanja provedenih na ljudima, no postoje brojni dokazi karcinogenosti utvrđeni na eksperimentalnim životinjama. Hormonski učinci uočeni su korištenjem sintetskih anabolika – trenbolon acetata (TBA), zeranola i melengestrol acetata (MGA) te se njihovi ostatci u mesu mogu smatrati kontaminantima. Nije dokazana genotoksičnost trenbolona i njegovih metabolita - 17- α -trenbolona i 17- β -trenbolona u različitim *in vivo* i *in vitro* eksperimentima. Ostatci TBA u tkivima ostaju vezani na proteine, ali su niske toksičnosti i imaju nizak hormonski učinak (Waltner-Toews i McEwen, 1994). ADI trenbolon acetata (0-0,02 $\mu\text{g kg}^{-1}$ t.m. dan⁻¹) određen je na temelju eksperimenata na svinjama kojima je određena i vrijednost NHEL (engl. *no hormonal effect level*) od 2-3 $\mu\text{g kg}^{-1}$ tjelesne mase dan⁻¹ (Waltner-Toews i McEwen, 1994). Zeranol je sličan mikotoksinu kojeg proizvodi plijesan *Fusarium spp.* Zbog sličnosti u strukturi, pretpostavka je da dijele slična obilježja – posebice ona vezana uz dokazane estrogene učinke (Baldwin i sur., 1983; Sundlof i Strickland, 1986). *In vitro* i *in vivo* ispitivanja pokazala su da zeranol, kao i njegovi metaboliti zearalenon i taleranol ne uzrokuju genotoksičnost. Oralno primijenjen zeranol pokazao je slabe estrogene učinke u testovima kronične toksičnosti na štakorima, psima i majmunima uz dokazane promjene u mliječnim žlijezdama dojki i reproduktivnim organima (Davis i sur., 1977; Everett i sur., 1987; Revuelta i sur., 1997; JECFA, 2000a). U ispitivanjima karcinogenosti na štakorima i miševima, samo su miševi pokazali veću pojavnost tumora u prednjem režnju hipofize, u usporedbi s kontrolnom grupom miševa, ali se taj učinak smatra posljedicom estrogenih obilježja zeranola (Gardner, 1941; Everett i sur., 1987; JECFA, 1988). MGA se pokazao toksičnim u istraživanjima na životinjama. Kod glodavaca

je pokazao nisku toksičnost, ali kod pasa je oralnom primjenom dokazana reproduktivna toksičnost koja se očitovala u smanjenoj uspješnosti trudnoće te većem gubitku štenaca vrste beagle (Lauderdale, 1977; JECFA, 2000b). Nadalje, u nekih vrsta majmuna dokazan je progestacijski učinak MGA, primjerice promjene u menstrualnom ciklusu ženki. U zečeva je dokazana embriotoksičnost i teratogeni učinak MGA. Međutim, nije se pokazao genotoksičnim spojem u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima (Jeong i sur., 2010).

6.2. RIZICI PRIMJENE ANABOLIČKIH STEROIDA U SPORTU I U TERAPIJSKE SVRHE

Za razliku od štetnih posljedica na ljudsko zdravlje koje potencijalno mogu biti uzrokovane unosom ostataka AS hranom (za što još uvijek ne postoje čvrsti dokazi te postoje stroge kontrole svjetskih organizacija), štetnost potekla izravnom primjenom u sportu i u terapijske svrhe puno je opasnija. Razlog tome je direktna primjena viših doza oralno ili injekcijama tijekom duljeg perioda, pri čemu nije rijetkost pojava zlouporabe i nekontroliranog doziranja (najčešće od strane mladih). Mladi su posebno rizična skupina jer neupućenošću i zlouporabom AS dolazi do već spomenutog preranog okoštavanja epifize što može uzrokovati zaostali rast u razdoblju puberteta (Hickson i sur., 1989). S druge strane, očekivane nuspojave korištenja AS posljedice su nezaobilaznog androgenog učinka. Ginekomastija – benigni rast mliječnih žlijezda kod muškaraca, najčešće je prijavljivan popratni problem koji se javlja zbog pretvorbe testosterona u metabolite estrogena te se ne može suzbiti uporabom anti-estrogena. Jedan od učinaka aromatizacije je i povišenje tona muškog glasa (Kutscher i sur., 2002). Kod muškaraca je nakon unosa steroida, naglašeno povećanje libida. Unatoč tome, zbog visoke koncentracije testosterona, naš organizam inhibira prirodnu produkciju, što može uzrokovati impotenciju, kao što istraživanje pokazuje među 61% korisnika gdje je prisutna oscilacija ovog hormona (Alen i sur., 1984). Androgeni učinak izravno je povezan s učincima na reproduktivni i neuroendokrini sustav. Regulaciju reproduktivnog, kao i imunostava obavlja HHG os, odnosno hipotalamus-hipofiza-gonade os, koja funkcionira mehanizmom negativne povratne sprege. Vezanjem AS na androgeni receptor, dolazi do supresije lučenja gonadotropina (luteinizirajućeg hormona i folikulstimulirajućeg hormona), odgovornih za nadziranje funkcije ženskih i muških spolnih žlijezda (jajnika i testisa), regulaciju lučenja spolnih hormona te funkcije zametnih stanica (jajnih stanica i spermija). Rezultat toga je smanjena spermatogeneza, smanjena gustoća i pokretljivost spermija, promjenjen oblik spermija, azospermija (sjemena tekućina bez spermatoocita – dovodi do neplodnosti) i atrofija testisa (Pope i sur., 2014). Kod žena, negativan učinak anaboličkih steroida uključuje virilizaciju, tj. razvoj muških spolnih karakteristika kao što su prenaplašena mišićavost, produbljenje glasa, smanjenje grudi, muško ćelavljenje, poremećaji menstrualnog ciklusa i klitoralna hipertrofija.

Osim dubokog glasa i spolnih dismorfija, ireverzibilna promjena je i hirzutizam - neuobičajen rast dlaka na području lica i tijela. Često se u žena i muškaraca javljaju dermatološki problemi poput akni i upala folikula dlaka. Androgeni receptori prisutni su u koži. Pokazalo se da je testosteron odgovoran za povećanje proizvodnje sebuma ovisno o dozi (Bhasin i sur., 2012). Muška ćelavost ili alopecija, može biti ireverzibilna (Scott i Scott, 1992). Istraživanja pokazuju da korisnici AS u sportu češće doživljavaju puknuća tetiva tijekom vježbanja od onih sportaša koji ih ne primijenuju. Iako je točan mehanizam kojim AAS utječu na integritet i funkciju tetiva još uvijek nepoznat, relativno brzo povećanje mase i snage skeletnih mišića te naglo opterećenje vezivnih tkiva smatra se glavnim uzrokom ovog povećanog rizika (Gagliano-Juca i Basaria, 2019). Utvrđena je također i veća krutost patelarne tetive kod sportaša na AS u usporedbi s onima istog intenziteta treninga, ali bez uporabe AS. Ta je pojava posljedica uslijed koje dolazi do kalcifikacije i otvrdnjavanja mekog tkiva, čime ona postaju sklonija pucanju. Kod većine pojedinaca u sportskom svijetu javlja se povećana agresivnost i osjećaj neustrašivosti što je često povezano s neprihvatljivim socijalnim ponašanjem, tučnjavom te javnim napadima koji mogu završiti uhićenjem. Psihološki učinci uzrokovani upotrebom AAS su i individualnog karaktera. Iako je opaženo da zlouporaba AAS uzrokuje agresivno ponašanje, mali broj pojedinaca pokazuje ovakvu promjenu (Kanayama i sur., 2018). Zabilježene su veće incidencije psihičkih poremećaja kao što su epizode depresije i pokušaja suicida nakon prestanka uzimanja AAS. Također, potencijal za razvoj psihoze i shizofreničnih epizoda povezuje se s unosom anaboličkih steroida i treningom (Annitto i Layman, 1980; Pope i Katz, 1987). U istraživanju psihičkog stanja korisnika AS dokazano je da je 94 % ispitanika pokazalo barem jedan simptom ovisnosti (Kutscher i sur., 2002). Autori istraživanja su zaključili da AS uzrokuju ovisnost te sugerirali da je nezadovoljstvo izgledom tijela uzrok pojave takvih obrazaca ponašanja. Može se zaključiti da je osjećaj zadovoljstva svojim izgledom i performansom okidač za nastavak uzimanja i prekoračenje preporučenih doza AS. Smanjenje debljine moždane kore i smanjenje putamena zabilježeno je kod dizača utega koji su koristili AAS barem godinu dana u usporedbi s onima koji nikada nisu koristili AAS (Bjornebekk i sur., 2017). Neka preliminarna istraživanja pokazala su da AS imaju potencijal uzrokovati moždanu atrofiju (Orlando i sur., 2007; Cunningham i sur., 2009), neuralnu apoptozu i promjenjenu ekspresiju faktora rasta koji je ključan u preživljavanju i neuralnoj diferencijaciji (Pieretti i sur., 2013). Korištenje anaboličkih steroida dovodi i do štetnih promjena u profilu serumskih lipida (Kutscher i sur., 2002). Konkretnije, zabilježene su posljedice kao što je smanjenje razine HDL-kolesterola, a povišenje razine LDL-a i triglicerida. Ovaj štetan učinak na lipidni profil može se razviti već tijekom nekoliko tjedana korištenja AAS i može biti potrebno nekoliko mjeseci za stabilizaciju nakon prekida korištenja (Lenders i sur., 1988). Korištenje AS dovodi i do srčanih oboljenja, budući

da su androgeni receptori prisutni i u endotelu krvnih žila, glatkom vaskularnom mišićju i miokardu (Gagliano-Juca i Basaria, 2019). Rizik od srčanog udara, srčanog zatajenja, aritmije i hipertenzije javlja se prvenstveno pri suprafiziološkim dozama AS. Postoje studije slučaja srčanog zatajenja i infarkta miokarda čak među mladim muškarcima koji su koristili AAS (McNutt i sur., 1988; Ferenchick i Adelman, 1992; Shimada i sur., 2012). Mnoga istraživanja utvrdila su povezanost korištenja AS i hipertenzije, što je često povezano s njihovom dugotrajnom primjenom. Osim infarkta miokarda, iznenadnu smrt u mlađoj dobi može uzrokovati i aritmija. Aritmije se najčešće javljaju tijekom fizičke aktivnosti i uključuju atrijsku fibrilaciju, supraventrikularnu i ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju (Nieminen i sur., 1996; Sullivan i sur., 1999). Ostale zabilježene kardiovaskularne posljedice su hipertrofija lijevog ventrikula i miokardijalna fibroza koja je predkorak smrtonosnoj aritmiji. Korisnici androgena također na koronarografiji pokazuju značajno veći koronarni arterijski plak od anaboličima neizloženih pojedinaca, s time da je stupanj volumena plaka povezan s kumulativnim izlaganjem androgenima (Baggish i sur., 2017). Glavobolje su također jedan od subjektivnih nuspojava koje prate sportaše koji primijenjuju anaboličke steroide (Haupt i Rovere, 1984). Česta nuspojava primjene androgena je i eritrocitoza – veća pojavnost eritrocita u perifernoj krvi, što doprinosi povećanju krvne gustoće i viskoznosti (Gagliano-Juca i Basaria, 2019). To povećava rizik od stvaranja krvnih ugrušaka budući da je dokazano kako AS smanjuju produkciju inhibitora agregacije trombocita, a istraživanja *ex vivo* pokazala su da tretman testosteronom povećava agregaciju trombocita. Iduće vrlo opasne posljedice primjene AS su hepatotoksičnost i hepatomegalija (Siqueira Mendes Barbalho i Pereira Barreiros, 2015). Oštećenja jetre nastupaju konzumacijom 17- α -alkiliranih oblika koji se primijenjuju oralno i otporni su na mehanizme detoksikacije. Komplikacije vezane uz poremećenu funkciju jetre zabilježene su i u sportskim i u kliničkim primjenama anaboličkih steroida. U sportu su najčešći uzročnici 17- α -alkilirani spojevi kao što su oksimetolon, oksandrolon, metandienon, metiltestosteron i stanozolol, doktestosteron i nortestosteron pokazuju manju vjerojatnost za izazivanje negativnih hepatotoksičnih učinaka (Haupt i Rovere, 1984; Ishak i Zimmerman, 1987). Moguća hepatotoksičnost je razlog primjene anaboličkih steroida u sportskom svijetu na način da postoje vremenski intervali uzimanja i intervali kada se apstinira, takozvani „ciklički oblik“. Ako se AS primijenjuju kontinuirano barem 1 mjesec (2 do 5 mjeseci u suprafiziološkim dozama), moguće je razviti žuticu i disfunkciju jetre ovisnu o primijenjenoj dozi (Ishak i Zimmerman, 1987). Budući da sama tjelovježba utječe na koncentracije ključnih enzima i ostalih parametara koji se određuju u testu jetrene funkcije, ponekad je teško razlučiti učinak AS od učinka tjelesne aktivnosti. Teže bolesti jetre do kojih navedeno može dovesti su jetrena kolestaza (opstrukcija žučnih puteva), žutica, pelioza jetre (stvaranje cista ispunjenih krvlju

kao rezultat proliferacije sinusoidalnih kapilara) i formiranje jetrenih tumora. Jetrena kolestaza je reverzibilna nekoliko mjeseci nakon prestanka primjene tretmana steroidima, ali također može dovesti do smrti (Lamb, 1984). Utvrđeno je da je klinička terapija anaboličkim steroidima, posebice liječenje aplastične anemije, često praćena peliozom jetre. Literatura bilježi pojavu jetrenih tumora na površini kao i u unutrašnjosti jetre, te mogu biti benigni ili maligni (Hickson i sur., 1989). Abnormalno povećanje jetre poznato pod nazivom hepatomegalija također je često opisana nuspojava. Osim tumora jetre, dugotrajno korištenje anaboličkih steroida može dovesti i do razvoja karcinoma prostate (Roberts i Essenhig, 1987). Ova pojava vrlo je rijetka, ali ipak postoji rizik, što su najprije pokazala istraživanja na laboratorijskim životinjama, a kasnije i potvrđeni slučajevi kod ljudi. Još je osamdesetih utvrđeno da korištenje AS izravno može dovesti do stadija preddijabetesa i dijabetesa kod ljudi. Woodard i suradnici (1981) proučavali su intoleranciju glukoze i inzulinsku rezistenciju kod pacijenata koji su primali oksimetolon (1 do $4 \text{ mg kg}^{-1} \text{ dan}^{-1}$) za aplastičnu anemiju. Rezultati nisu bili ovisni o hormonu rasta, kortizolu, ni glukagonu. Cohen i Hickman (1987) su pokazali da su dizači utega, koji su sami primijenjivali anaboličke steroide (200 mg dan^{-1} , oralno i injekcijom) u razdoblju od 7 godina, imali smanjenu toleranciju na glukozu i mnogo više postprandijalne koncentracije inzulina od sedentarnih pojedinaca i onih dizača koji nisu unosili steroide, pa čak i više razine od pretilih muškaraca.

7. ZAKLJUČAK

Anabolički steroidi nalaze se u raznim oblicima, od davnina imaju široku primjenu te je mnogo načina na koje mogu dospjeti u ljudski organizam. U prehrambenoj industriji doprinose ubrzanju procesa proizvodnje mesa i gospodarskoj isplativosti. U profesionalnom sportu koriste se kao ergogena sredstva koja se ubrajaju u zabranjenu kategoriju dopinga u svrhu poboljšanja tjelesnih mogućnosti i performansa. Primjena u amaterskom sportu stavlja naglasak na poboljšanje fizičkog izgleda i izgradnju samopouzdanja i poželjnosti. U kliničke svrhe koriste se za liječenje bolesti, ublažavanje boli ili poboljšanje općeg stanja organizma, ovisno o dijagnozi.

Osim brojnih prednosti, dugogodišnja istraživanja pokazala su da anabolički steroidi predstavljaju i potencijalan rizik za ljudsko zdravlje. Štetne posljedice individualne su i ne zna se hoće li se pojaviti, ali brojna istraživanja potvrđuju da AS uzrokuju negativne promjene u normalnim tjelesnim funkcijama čovjeka. Bez obzira na način kojim dopijaju u organizam, AS potencijalno mogu djelovati toksično na reproduktivni, kardiovaskularni, živčani,

gastrointestinalni, endokrini i imunološki sustav te je općenito zabilježena karcinogenost, kao i povećan rizik od razvoja psiholoških poremećaja.

Glavni uzrok štetnih posljedica krije se u ilegalnoj nabavi pripravaka koji su vrlo često nepročišćeni, nesigurni i pogrešno deklarirani. Osim toga, nepravilna primjena u smislu prevelikih doza, dugotrajnog korištenja i neprikladnog unošenja (nesteriliziranim iglama) drugi su uzrok nastanka zdravstvenih komplikacija. Liječnički recept kojim se anabolički steroidi mogu nabaviti postoji s razlogom te svi oni koji putem crnog tržišta dolaze do opisanih supstanci ugrožavaju svoj život te podržavaju nezakonitost cijelog procesa prodaje. Potrebno je stoga uvesti strožu kontrolu u internet trgovinu i sustav deklariranja te onemogućiti takvo ponašanje kako bi se spriječili rizici za konzumente (najčešće sportaši).

Budući da je kod određenog broja slučajeva dokazan potencijalni razvoj ovisnosti, potrebno je uvesti i edukaciju mladih te osvijestiti rizike posezanja za ovim supstancama. U mesnoj industriji potrebno je provoditi daljnja istraživanja o učinku dodavanih hormonskih tvari na organske sustave po principu doza – odgovor, te s obzirom na rezultate utvrditi moguću količinu prisutnih ostataka u hrani koja neće ugroziti ljudsko zdravlje. U optimalnom slučaju, trebalo bi postupno smanjiti broj korištenih anabolika u proizvodnji te ih potom i potpuno isključiti. Liječnici koji propisuju anaboličke steroide u sklopu terapije za bolesnike dužni su s najvećim oprezom pomno pratiti stanje pacijenta nakon njihova uzimanja (budući da su posljedice individualne) te ih dozirati u skladu s dobrom farmakološkom praksom.

S obzirom na prikazane rizike, uporaba anaboličkih steroida, bez obzira na svrhu, trebala bi biti strogo kontrolirana u svakom smislu i svedena na minimum.

8. LITERATURA

Al-Doski S., Parr T., Hemmings K. (2015) The effects of growth promoting agents on ovine metabolism and growth (Abstract 112) *Journal of Animal Science* **93**: 1-7.

Alen M., Hakkinen K., Komi P.V. (1984) Changes in neuromuscular performance and muscle fiber characteristics of elite power athletes self-administering androgenic and anabolic steroids. *Acta Physiologica Scandinavica* **122**: 535-544.

Andrén-Sandberg A. (2016) The history of doping and antidoping. A systematic collection of published scientific literature 2000-2015. Karolinska Institut. <<https://www.rf.se/globalassets/riksidrottsforbundet-rf-antidoping/dokument/forskning-och-statistik/the-anti-doping-library-anti-doping-history.pdf>>. Pristupljeno 20. travnja 2020.

Annitto W.J., Layman W.A. (1980) Anabolic steroids and acute schizophrenic episode. *Journal of Clinical Psychiatry* **41**: 143-144.

Baggish A.L., Weiner R.B., Kanayama G., Hudson J.I., Lu M.T., Hoffmann U., Pope Jr. H.G. (2017) Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation* **135**: 1992-2002.

Baldwin R.S., Williams R.D., Terry M.K. (1983) Zeranol: a review of the metabolism, toxicology, and analytical methods for detection of tissue residues. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **3**: 9-25.

Basaria S., Wahlstrom J.T., Dobs A.S. (2001) Clinical review 138: Anabolic–androgenic steroid therapy in the treatment of chronic diseases. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **86**: 5108–5117.

Bhasin S., Storer T.W., Berman N., Callegari C., Clevenger B., Phillips J., Bunnell T.J., Tricker R., Shirazi A, Casaburi R. (1996) The effect of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *The New England Journal of Medicine* **335**: 1-7

Bhasin S., Travison T.G., Storer T.W., Lakshman K., Kaushik M., Mazer N.A., Ngyuen A.-H., Davda M.N., Jara H., Aakil A., Anderson S., Knapp P.E., Hanka S., Mohammed N., Daou P., Miciek R., Ulloor J., Zhang A., Brooks B., Orwoll K., Hede-Brierley L., Eder R., Elmi A., Bhasin G., Collins L., Singh R., Basaria S. (2012) Effect of testosterone supplementation with and without a dual 5alpha-reductase inhibitor on fat-free mass in men with suppressed

testosterone production: a randomized controlled trial. *Jama-Journal of The American Medical Association* **307**: 931-939.

Bjornebekk A., Walhovd K.B., Jorstad M.L., Due-Tonnessen P., Hullstein I.R., Fjell A.M. (2017) Structural brain imaging of long-term anabolic-androgenic steroid users and nousing weight lifters. *Biological Psychiatry* **82**: 294-302.

Borer K.T. (2003) Exercise Endocrinology, Human Kinetics Publishing. str. 163.

Brameld J.M., Parr T. (2016) Improving efficiency in meat production. *Proceedings of the Nutrition Society* **75**: 242–246.

Brown-Sequard C.E. (1889) The effect produced on man by subcutaneous injections of a liquid obtained from the testicles of animals. *The Lancet* **2**: 105-106.

Burge J. (1994) Legalize and Regulate: A Prescription for Reforming Anabolic Steroid Legislation. *Loyola of Los Angeles Entertainment Law Review* **33**.
<<https://digitalcommons.lmu.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1288&context=elr>>.

Pristupljeno 29. svibnja 2020.

Cohen J.C., Hickman R. (1987) Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **64**: 960-963.

Cunningham R.L., Giuffrida A., Roberts J.L. (2009) Androgens induce dopaminergic neurotoxicity via caspase-3-dependent activation of protein kinase Cdelta. *Endocrinology* **150**: 5539–5548.

Davis G.J., McLachlan J.A., Lucier G.W. (1977) Fetotoxicity and teratogenicity of zeranol in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology* **41**: 138-139.

Dotson L.J., Brown T.R. (2007) The History of the Development of Anabolic-Androgenic Steroids. *Pediatric Clinics of North America* **54**: 761–769.

Evans R.G. (1962) Methandienone in long-term corticosteroid therapy. *Acta Allergologica* **17**: 220-231.

Everett D.J., Perry C.J., Scott K.A., Martin B.W., Terry M.K. (1987) Estrogenic potencies of resorcylic acid lactones and 17- β -estradiol in female rats. *Journal Of Toxicology and Environmental Health* **20**: 435-443.

Ferenchick G.S., Adelman S. (1992) Myocardial infarction associated with anabolic steroid use in a previously healthy 37-year-old weight lifter. *American Heart Journal* **124**: 507-508.

Foss G.L. (1939) The oral application of methyltestosterone and its simplification of androgen therapy. *British Medical Journal* **1**: 1112.

Freeman E.R., Bloom D.A., McGuire E.J. (2001) A brief history of testosterone. *Journal of Urology* **165**: 371–373.

Gagliano-Juca T., Basaria S. (2019) Abuse of anabolic steroids: A dangerous indulgence. *Endocrine and Metabolic Research* **9**: 96-101.

Gardner W.U. (1941) The effect of estrogen on the incidence of mammary and pituitary tumors in hybrid mice. *Cancer Research* **1**: 345-358.

Gheddar L., Ameline A., Raul J-S., Kintz P. (2019) Designer anabolic steroids: A challenge for toxicologists. *Toxicologie Analytique et Clinique* **31**: 293-297.

Grimes D.A., Gallo M.M., Halpern V., Nanda K., Schulz K.F.K.F. (2004) Steroid hormones for contraception in men. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **3**: CD004316.

Han X., Liehr J.G., Bosland M.C. (1995) Induction of a DNA adduct detectable by 32P-postlabeling in the dorsolateral prostate of NBL/Cr rats treated with estradiol-17beta and testosterone. *Carcinogenesis* **16**: 951-954.

Haupt H.A., Rovere G.D. (1984) Anabolic steroids: a review of the literature. *American Journal of Sports Medicine* **12**: 469-484.

Henricks D.M., Brandt R.T. jr, Titgemeyer E.C., Milton C.T. (1997) Serum concentrations of trenbolone-17beta and estradiol-17beta and performance of heifers treated with trenbolone acetate, melengestrol acetate, or estradiol-17beta. *Journal of Animal Science* **75**: 12627-12633.

Henriksen J.H. (2005) Ernest Henry Starling (1866–1927): the scientist and the man. *Journal of Medical Biography* **13**: 22–30.

Hickson R.C., Ball K.L., Falduto M.T. (1989) Adverse Effects of Anabolic Steroids. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience* **4**: 254-271.

Ho S.M., Roy D. (1994) Sex hormone-induced nuclear DNA damage and lipid peroxidation in the dorsolateral prostates of noble rats. *Cancer Letters* **84**: 155-162.

Hoberman J.M., Yesalis C.E. (1995) The history of synthetic testosterone. *Scientific American* **272**: 76-81.

IARC (1979) IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Sex Hormones(II), Vol. 21, IARC Press, Lyon, str. 35-82, 139-547, <<https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Sex-Hormones-II--1979>>. Pristupljeno 27. ožujka 2020.

IARC (1999) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Hormonal contraception and postmenopausal hormone therapy, Vol. 72, IARC Press, Lyon, <<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono71.pdf>>. Pristupljeno 27. ožujka 2020.

Ishak K.G., Zimmerman H.J. (1987) Hepatotoxic effects of the anabolic/androgenic steroids. *Seminars in Liver Disease* **7**: 230-236.

Jeong S.-H., Kang D., Lim M.-W., Soo Kang C., Jung Sung H. (2010) Risk assessment of Growth Hormones and Antimicrobial Residues in Meat. *Official Journal of Korean Society of Toxicology* **26**: 301-313.

Johns K., Beddall M.J., Corrin R.C. (2005) Anabolic steroids for the treatment of weight loss in HIV-infected individuals. *Cochrane Database of Systematic Review* **19**: CD005483.

Johnson L.C., O'shea J.P. (1969) Anabolic Steroid: Effects on Strength Development. *Science* **164**: 957-959.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (1988) Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *WHO Technical Report Series* **763**: 16-33.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) (2000a) Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in fo-17 β , progesterone, and testosterone. *WHO Food Additives Series* **43**.

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives JECFA (2000b) Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: Melengestrol acetate. *WHO Food Additives Series* **45**.

Kanayama G., Kaufman M.J., Pope Je H.G. (2018) Public health impact of androgens. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* **25**: 218-223.

- Karr J.P., Kim U., Resko J.A., Schneider S., Chai L.S., Murphy G.P., Sandburg A.A. (1984) Induction of benign prostatic hypertrophy in baboons. *Urology* **3**: 276-289.
- Kicman A.T. (2008) Pharmacology of anabolic steroids. *British Journal of Pharmacology* **154**: 502–521.
- Kutscher E.C., Lund B.C., Perry P.J. (2002) Anabolic steroids: a review for the clinician. *Sports Medicine* **32**: 285 – 296.
- Lamb D.R. (1984) Anabolic steroids in athletics: how well do they work and how dangerous are they? *American Journal of Sports Medicine* **12**: 31-38.
- Lamming G.E., Ballarini G., Baulieu E.E. (1987) Scientific report on anabolic agents in animal production. Scientific working group on anabolic agents. *Veterinary Record* **121**: 389–392.
- Lasne C., Lu Y.P., Orfila L., Ventura L., Chouroulinkov I. (1990) Study of various transforming effects of the anabolic agents trenbolone and testosterone on Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis* **11**: 541-547.
- Lauderdale J.W. (1977) Studies of a progestogen (MGA) as related to residues and human consumption. *Journal of Toxicology and Environmental Health* **3**: 5-33.
- Laure P. (2000) Épidémiologie du dopage. *Presse Medicale* **29**: 1365-457.
- Lenders J.W., Demacker P.N., Vos J.A, Jansen P.L., Hoitsma A. J., van 't Laar A., Thien T. (1988) Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *International Journal of Sports Medicine* **9**: 19-23.
- Lorentzon M., Cummings S.R. (2015) Osteoporosis: The Evolution of a Diagnosis. *Journal of Internal Medicine* **227**: 650-661.
- McNutt R.A., Ferenchick G.S., Kirlin P.C., Hamlin N.J. (1988) Acute myocardial infarction in a 22-year-old class weight lifter using anabolic steroids. *The American Journal of Cardiology* **62**: 164.
- Meyer H.H.D. (2001) Biochemistry and physiology of anabolic hormones used for improvement of meat production. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology* **109**: 1–8.
- MSD Priručnik dijagnostike i terapije (2014) 18. izd., Placebo, d.o.o. <<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/genitourinarne-bolesti/reprodukcijaska-endokrinologija-muskarca/muski-hipogonadizam>>. Pristupljeno 29. svibnja 2020.

Nieminen M.S., Ramo N.P., Viitasalo M., Heikkilä P., Karjalainen J., Mäntysaari J., Heikkilä J. (1996) Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *European Heart Journal* **17**: 1576-1583.

Nieschlag E. (2005) The history of testosterone (Sažetak s „196th Meeting of the Society for Endocrinology and Society for Endocrinology joint Endocrinology and Diabetes Day“) *Endocrine* **10**: S2.

Orlando R., Caruso A., Molinaro G., Motolese M., Matrisciano F., Togna G., Melchiorri D., Nicoletti F., Bruno V. (2007) Nanomolar concentrations of anabolic-androgenic steroids amplify excitotoxic neuronal death in mixed mouse cortical cultures. *Brain Research* **24**: 21–29.

Pajčić M., Sokanović L. (2010) Anabolički steroidi kao predmet kaznenopravne regulacije. *Zbornik radova Pravnog fakulteta u Splitu* **47**: 387–409.

Pertzelan A., Blum I., Grunebaum M., Laron Z. (1977) The combined effect of growth hormone and methandrostenolone on the linear growth of patients with multiple pituitary hormone deficiencies. *Clinical Endocrinology* **6**: 271-276.

Pieretti S., Mastriota M., Tucci P., Battaglia G., Trabace L., Nicoletti F., Scaccianoce S. (2013) Brain nerve growth factor unbalance induced by anabolic androgenic steroids in rats. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **45**: 29–35.

Pope Jr. H.G., Katz D.L. (1987) Bodybuilder's psychosis. *Lancet* **1**: 863.

Pope G. Jr. H.G., Wood R.I., Rogol A., Nyberg F., Bowers L.S. (2014) Adverse Health Consequences of Performance-Enhancing Drugs: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* **35**: 341-375.

Potts G.O., Arnold A., Beyler A.L. (1976) Dissociation of the androgenic and other hormonal activities from the protein anabolic effect of steroids. U: *Handbook of Experimental Pharmacology. Anabolic-androgenic steroids*, Kochakisan C. D., ur., Springer-Verlag. str. **43**: 361–406.

Rahnema C.D., Crosnoe L.E., Kim E.D. (2015) Designer steroids – over-the-counter supplements and their androgenic component: review of an increasing problem. *Andology* **3**: 150-155.

Revuelta M.P., Cantabrana B., Hidalgo A. (1997) Transcriptional Mechanisms involved in the relaxant effect of zeranol on isolated rat uterus. *General Pharmacology* **28**: 561-565.

Richardson A., Antonopoulos G.A. (2019) Anabolic-androgenic steroids (AAS) users on AAS use: Negative effects, 'code of silence', and implications for forensic and medical professionals. *Journal of Forensic and Legal Medicine* **68**: 101871.

Roberts J.T., Essenhigh D.M. (1987) Adenocarcinoma of prostate in 40-year-old bodybuilder. *Lancet* **2**: 742.

Sauerwein H., Diirsch I., Meyer H.H.D. (1991) Quantitation of glucocorticoid receptors in bovine skeletal muscle: topographical distribution, sex effect and breed comparisons. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **39**: 941 – 945.

Scarth J., Akre C., van Ginkel L., Le Bizec B., De Brabander H., Korth W., Points J., Teale P., Kay J. (2009) Presence and metabolism of endogenous androgenic–anabolic steroid hormones in meat-producing animals: a review. *Food Additives and Contaminants* **26**: 640–671.

Scott 3rd M.J., Scott A.M. (1992) Effects of anabolic-androgenic steroids on the pilosebaceous unit. *Cutis* **50**: 113-116.

Sillence M.N. (2004) Technologies for the control of fat and lean deposition in livestock. *Veterinary Journal* **167**: 242–257.

Seraj, M.J., Umemoto A., Tanaka M., Kajikawa A., Hamada K., Monden Y. (1996) DNA adduct formation by hormonal steroids in vitro. *Mutation Research* **370**: 49-59.

Sheffield-Moore M., Paddon-Jones D., Casperson S.L., Gilkison C., Volpi E., Wolf S.E., Jiang J., Rosenblatt J.I., Urban R.J. (2006) Androgen therapy induces muscle protein anabolism in older women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **15**: 3844–3849.

Shimada Y., Yoritaka A., Tanaka Y., Miyamoto N., Ueno Y., Hattori N., Takao U. (2012) Cerebral infarction in a young man using high-dose anabolic steroids. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* **21**: 909-911.

Simon J.A., Robinson D.E., Andrews M.C., Hildebrand J.R., Rocci M.L., Blake R.E. Hodgen G.D. (1993) The absorption of oral micronized progesterone: The effect of food, dose proportionality, and comparison with intramuscular progesterone. *Fertility and Sterility* **60**: 26-33.

Simons P.C.M., Versteegh H.A.J., Jongbloed A.W., Kemme P.A., Slump P., Bos K.D., Wolters M.G., Beudeker R.F., Verschoor G.J. (1990) Improvement of phosphorus availability by microbial phytase in broilers and pigs. *British Journal of Nutrition* **64**: 525–540.

Siqueira Mendes Barbalho M., Pereira Barreiros F. (2015) The Use and Effect of Anabolic Androgenic Steroids in Sports. *International Journal of Sports Science* **5**: 171-179.

Sullivan M.L., Martinez C.M., Gallagher E.J. (1999) Atrial fibrillation and anabolic steroids. *Journal of Emergency Medicine* **17**: 851-857.

Sundlof S.F., Strickland C. (1986) Zearalenone and zearanol; potential problems in livestock. *Veterinary and Human Toxicology* **28**: 242-250.

Tepšić G., Francis C. (2002) Doručak šampiona, Lexia str. 3- 5.

Tsutsui T., Konine A., Huff J., Barrett J.C. (1995) Effects of testosterone, testosterone propionate, 17beta-trenbolone and progesterone on cell transformation and mutagenesis in Syrian hamster embryo cells. *Carcinogenesis* **16**: 1329-1333.

Waltner-Toews D.A., McEwen S. (1994) Residues of hormonal substances in foods and animal origin: a risk assessment. *Preventive veterinary medicine* **20**: 235-247.

Weinstein Y., Berkovich Z. (1981) Testosterone effect on bone marrow, thymus and suppressor T cells in the (NZB X NZW)F1 mice:its relevance to autoimmunity. *Journal of Immunology* **126**: 998-1002.

WHO (2004) Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *WHO Technical Report Series* 22-25. WHO - World Health Organization, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43039/WHO_TRS_925.pdf?sequence=1> . Pristupljeno 27. ožujka 2020.

Woodard T.L., Burghen G.A., Kitabchi A.E., Wilimas J.A. (1981) Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholone. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **53**: 905-908.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Lina Beganović

Ime i prezime studenta