

25 *Missbruk av androgena preparat*

INGEMAR BJÖRKHEM

Introduktion

Androgenderivat och preparat avsedda att öka kroppens egen produktion av androgener har använts sedan slutet av 50-talet inom idrotten i tro att de kan öka prestationsförmågan. Det är framför allt inom kraft- och styrkeidrotter och bland kroppsbyggare som missbruket är vanligt. Under det senaste decenniet har bruket spritt sig långt utanför idrotten, och anabola steroider utnyttjas numera också bland ungdomar som tränar på "gym" och liknande. I USA räknade man 1993 med att ca 1 miljon människor utnyttjar anabola steroider till ett totalt värde av ca 100 miljoner dollar.

Användning av anabola steroider och andra androgena preparat inom idrotten förbjöds av Internationella olympiska kommittén (IOC) 1974, och sedan dess har olika åtgärder satts in för att kontrollera att förbudet respekteras. När detta skrivs (1993) finns ett tjugotal internationellt ackrediterade laboratorier i världen vars främsta uppgift är att testa urinprov tagna från idrottsmän i samband med tävling eller mellan tävlingar. Ett av dessa laboratorier är lokaliserat till Huddinge sjukhus. Uppträckt av t.ex. anabola steroider eller deras metaboliter i urinproven medför kännbara straff med avstängning från all idrottsverksamhet i minst två år.

Då kroppsbyggare och gymbesökare i allmänhet inte tillhör den organiserade idrottsrörelsen finns tyvärr ännu inte möjligheter att kontrollera missbruket i dessa kretsar. Samhällets attityd till missbruk av androgener har skärpts efter hand, och sedan 1992 är privat innehav

av anabola steroider förbjudet om det inte har förskrivits av läkare av medicinska skäl. Trots detta förekommer en mycket stor illegal användning av anabola steroider. Den exakta konsumtionen i Sverige är okänd, men att döma av t.ex. storleken på tullbeslag kan missbrukarna av androgena preparat sannolikt räknas i tiotusental.

Hittills har illegal användning av anabola steroider och testosteron varit huvudproblemet. Anledningen till den stora spridningen av just anabola steroider är kanske framför allt att dessa preparat är billiga, lätt tillgängliga och de flesta möjliga att använda peroralt. Användning av testosteronfrisättande medel som hCG förekommer i vissa kretsar men har sannolikt ännu inte fått någon större spridning. Principiellt kunde man också tänka sig användning av GnRH som dopingmedel, men detta har ännu inte dokumenterats.

Tillväxthormon har en viss anabol effekt, och doping med tillväxthormon kan vara ett växande problem inom elitidrotten. På grund av kostnaderna och svårillgängligheten har denna typ av doping dock inte förutsättningar att bli ett lika stort problem som doping med anabola steroider. Vissa aminosyror (t.ex. arginin) kan frisätta tillväxthormon och kan därigenom tänkas ha en viss anabol effekt. hCG och tillväxthormon är uppsatta på IOC:s lista över förbjudna medel, medan tillväxthormonfrisättande aminosyror ännu är tillåtna.

Relativt nyligen har vissa idrottsmän börjat använda sig av β_2 -agonisten Klenbutirol i tron att detta preparat har en anabol effekt.

Det är känt att denna förening åstadkommer en omfördelning mellan fett och muskulatur hos vissa djurarter (t.ex. svin och nötkreatur) med resultatet att den totala muskelmassan ökar. Denna effekt förmedlas inte av androgenreceptorer. Det är inte känt om Klenbutrol har någon liknande effekt på människa. År 1992 förbjöds användning av detta preparat av Internationella Friidrottsförbundet och man klassificerade preparatet som "related" i förhållande till anabola steroider.

I detta kapitel kommer vi bara mycket översiktligt att diskutera illegal användning av androgener och preparat som frisätter androgener. Dessa medel används mer sällan av kvinnor, och vi kommer därför att begränsa oss till den vanliga konsumtionen av dessa preparat. För mer detaljerad information vad gäller farmakologi, preparat, verkningsmekanismer m.m. hänvisas till angivna översiktsartiklar.

Androgenernas struktur och farmakologi

Alla syntetiska androgener utgår från testosteronets struktur. Om man ger testosteron peroralt absorberas det snabbt och hamnar via vena porta i levern där det mesta metaboliseras. Endast små mängder når då ut i systemkretsloppet. Parenteral administrering ger en snabb absorption från injektionsstället åtföljd av en snabb metabolism. Genom strukturella modifieringar är det möjligt att både minska absorptionshastigheten och minska metaboliseringen. Detta gör det möjligt att erhålla höga androgennivåer i cirkulationen under relativt lång tid. Detta kan uppnås genom att 17 β -hydroxylgruppen esterifieras, en metylgrupp i 17 α -position introduceras, C-19 metylgruppen elimineras eller ringstrukturen modifieras genom substitutioner vid kolatomerna 1, 2, 9 eller 11 (figur 25.1 och kapitel 3). De flesta syntetiska androgener har kombinationer av strukturella förändringar i steroidkärnan och antingen esterifiering i 17-position eller 17 α -alkylering.

Vilka preparat används?

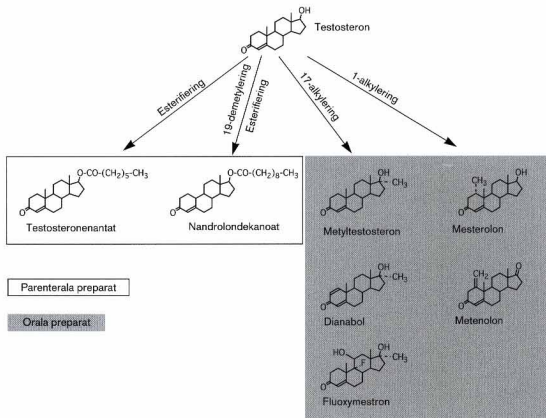
17 α -alkylerade preparat metaboliseras långsamt i levern och kan därför administreras peroralt. Typiska sådana preparat är metyltestosteron, metandrostenolon (metandienon, Dianabol), fluoxymesteron, stanozolol och etylestrenol. Även undekanoatestern av testosteron kan administreras peroralt. Ett typiskt parenteralt preparat är dekanoteatern av nor-testosteron (Nandrolon). Även enantat-, propionat- och cypionatester av testosteron kan administreras på detta sätt.

Alla androgener, oberoende av hur de administreras, kan användas för substitution till hypogonadala män. I dopingsammanhang används framför allt Dianabol, stanozolol och fluoxymesteron som orala preparat. Nortestosteron och enantatestern av testosteron är särskilt populära som injektionspreparat.

Hur används preparaten?

Utmärkande för användningen av anabola steroider inom idrotten och bland kroppsbyggare är de mycket höga doser som används. Det är inte ovanligt med doser som ligger 10 till 100 gånger högre än vad som används terapeutiskt. Tidigare användes mest ett visst preparat under relativt lång tid. Numera är det vanligt att man utnyttjar en "pyramidregim" där man kombinerar två eller flera steroider, ofta blandade perorala och injicerade preparat, först i ökande och sedan i minskande doser. En behandlingsperiod kan vara 6–12 veckor.

Ibland kombineras steroiderna med t.ex. tyroxin för att kroppsfettet skall reduceras (s.k. definiering i samband med kroppsbyggnad). Det finns också exempel på samtidig användning av antiöstrogen (Tamoxifen) i avsikt att minska den gynekomasti som kan uppträda som biverkan av t.ex. stora doser testosteron. Vidare kanske hCG utnyttjas under den senare delen av en behandlingsperiod för att minska suppressionen av testikelfunktionen. Därtill använder man kanske diuretika för att minska vätskeretentionen. Ibland kan idrottsmän som riskerar att bli dopingtestade använda sig av



Figur. 25.1. Struktur av testosteron och de vanligaste anabola steroiderna.

giktmedlet probenecid som minskar den tubulära utsöndringen av konjugerade steroider i urinen. En behandlingsperiod kan följas av några månaders uppehåll innan man utsätter sig för en ny behandling.

I Amerika har man funnit missbruk av anabola steroider kombinerat med kokain och marijuana hos vissa befolkningsgrupper. Om detta förekommer även i Sverige är okänt.

Det är alltså fråga om en avancerad och riskfylld polyfarmaci med potenta preparat i ofta mycket höga doser. I många fall vet man inte säkert vad medicineringen kan åstadkomma. Det är t.ex. oklart vad kombinationen av anabola steroider och Tamoxifen kan leda till. Tamoxifen fungerar visserligen som ett antiöstrogen vid höga koncentrationer av östrogen, men fungerar som ett östrogen om östrogen-

koncentrationen är låg. Det finns inga publicerade studier som visar att preparatet förhindrar den gynekomasti som kan uppträda som biverkning av vissa anabola steroider.

Effekter och bieffekter av androgena preparat

Från början utvecklades de syntetiska androgenpreparaten (anabola steroider) med avsikten att försöka skilja testosteronets anabola egenskaper från dess androgena egenskaper. Detta visade sig inte vara möjligt, och det är därför mest adekvat att kalla preparaten anabol-androgena steroider.

De syntetiska androgenerna binds till andro-

genreceptorn på samma sätt som testosteron. Detta innebär att målorgan, verkningsmekanismer och allmänna effekter är desamma som för testosteron (kapitel 3).

Endokrinologiska effekter

Administrering av androgena preparat till män med normal testisfunktion kommer att hämma insöndringen av LH och FSH från hypofysen, vilket kan leda till blockering av spermieproduktionen eller till och med avancerad atrofi av testiklarna efter längre tids användning. Om preparaten ges till prepubertala pojkar kan de leda till prematur virilisering och för tidig slutning av tillväxtzonerna i epifyserna. Androgener som kan metaboliseras till östrogener, t.ex. testosteron, kan ge upphov till gynekomasti.

Somatiska effekter

De 17-alkylerade steroiderna kan ge leverskada med patologiska leverprov och eventuellt kolestas. En sällsynt biverkning är uppkomst av hemorragiska cystor i levern (peliosis hepatis) och benigna eller maligna levertumörer. Akne är en vanlig biverkning av anabola steroider. Man har diskuterat möjligheten av att en längre tids användning av anabola steroider skulle kunna disponera för utveckling av prostatacancer, men dokumentation om detta saknas. En väl dokumenterad biverkning är däremot en förändring av lipoproteinmönstret i cirkulationen i aterogen riktning med en sänkning av HDL och en ökning av LDL, vilket innebär ökad risk för åderförkalkning. Hjärtförstoring och kardiomyopati har rapporterats i en del fall. Vidare ger användning av anabola steroider oftast en saltretention med ödemtendens och förhöjt blodtryck.

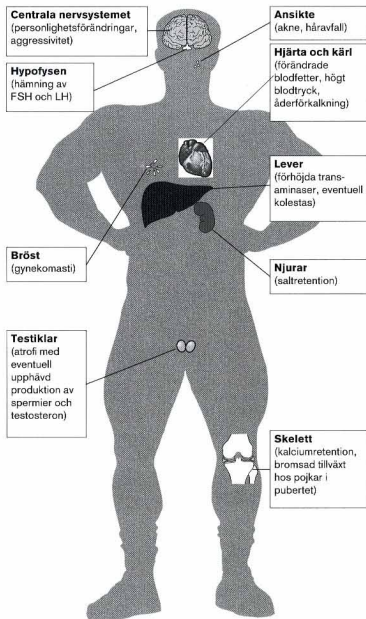
Psykiska effekter

Under de senaste åren har man diskuterat möjligheten att administrering av androgenprepara-

rat i höga doser under lång tid kan ge upphov till psykiska effekter och personlighetsförändringar med ökad aggressivitet och våldstendens. Från de fallrapporter som finns är det svårt att med säkerhet avgöra om det är preparaten som ger upphov till personlighetsförändringarna eller om det är fråga om en särskild typ av personlighet med dålig självtillit och aggressiva tendenser som är disponerad för missbruk av androgena preparat. De många samstämmiga rapporterna med tidsmässigt klara samband mellan konsumtion av anabola steroider och plötsliga aggressions- och våldshandlingar gör dock att man knappast kan utesluta ett kausalsammanhang. Många användare av anabola steroider har enligt egen utsago drabbats av depressionssymtom, särskilt efter utsättning av preparaten. Enligt en amerikansk studie hade 22% av missbrukare av anabola steroider depressiva eller maniska tendenser och 12% rent psykotiska symtom. 1993 publicerades en studie på 20 frivilliga, friska män som dubbelblind och under kontrollerade former fick metyltestosteron i två dosnivåer. Signifikanta effekter påvisades med avseende på humör, irritabilitet och kognitiv förmåga. En av försökspersonerna utvecklade maniska symtom redan sista dagen på låg dos och en annan hypomana tecken.

Vilka biverkningar är allvarligast?

Verkningarna av anabola steroider på testikelfunktionen är i allmänhet reversibla, men det kan dröja flera månader upp till år efter det att man satt ut preparaten innan funktionen återkommer. Preparatens leverpåverkan försvinner i allmänhet snabbt efter utsättandet. Riskerna med förändringarna i lipoproteinmönstret är svåra att värdera, liksom riskerna för uppkomst av personlighetsstörningar. Trots detta måste möjligheten av dessa senare biverkningar väga tungt vid en allmän riskbedömning. De viktigaste biverkningarna av anabola steroider är sammanfattade i figur 25.2.



Figur 25.2. Anabola steroiders möjliga biverkningar.

Kan androgena preparat öka prestationsförmågan?

Frågan huruvida anabola steroider och androgener verkligen ökar den fysiska prestationsförmågan hos postpubertala män med normal testikelfunktion är mycket kontroversiell.

Med normala cirkulerande testosteronnivåer är androgenreceptorerna i muskulaturen så gott som helt mättade och högre androgennivåer kan förväntas reglera ned antalet receptorer. Rent teoretiskt borde man därför inte förvänta sig några större receptormedierade effekter av anabola steroider på muskelmassa och muskelfunktion.

De få välkontrollerade studier som utförts har inte givit någon entydig bild. I den sammanställning av litteraturen som utfördes av Wilson konstaterades att man inte kunde påvisa någon signifikant effekt av anabola steroider på muskelstyrkan i 9 av 16 dubbelblindstudier. I 7 av studierna rapporterades att androgentillförsel åstadkom en signifikant ökning av muskelstyrkan. I två av de positiva studierna är det dock tveksamt om man verkligen visat signifikanta skillnader. I samtliga dessa studier låg doseringen på terapeutisk nivå eller strax ovanför denna nivå.

Det finns naturligtvis inga kontrollerade studier utförda med de mycket höga doser som kan förekomma bland idrottsmän och kroppsbyggare. Även i de ovan nämnda dubbelblindstudierna kan en placeboeffekt ha förekommit. Den blodtrycksförhöjning och den vätskeretention som anabola steroider ger gör att idrottsmännen i dessa typer av studier ofta kan gissa rätt om de fått anabola steroider eller sockerpiller.

I de fall där man visat positiv effekt av anabola steroider har intaget alltid varit kombinerat med intensiv träning och i de flesta fall också med ökat proteinintag. Många idrottsmän hävdar att dessa preparat gör det möjligt för dem att träna hårdare och mer intensivt. Om de anabola steroiderna har en prestationshöjande effekt är det möjligt att det framför allt är en träningseffekt som kan bero på deras verkan på centralnervös nivå.

Möjligheten har diskuterats att anabola steroider kan interferera med glukokortikoidreceptor och minska bindningen av glukokortikoid till denna receptor. Detta skulle leda till en mindre katabolism, med minskad nedbrytning av proteiner. Om en sådan mekanism fungerar borde den resultera i ökade ACTH-nivåer i samband med intag av anabola steroider. I enlighet med detta tycks fritt kortisol i urinen öka efter intag. En alternativ förklaring skulle vara minskad metabolism av kortisol, men betydelsen av denna mekanism är osäker.

Vad gäller viktuppgång i samband med intag av androgener tycks cellulärt kalium och kväve öka mer än vad som kan förklaras av muskel-

tillväxt. Till en del kan detta bero på en väldokumenterad ökning av blodvolym och hematokrit. Dessa effekter är med stor sannolikhet medierade av androgeners stimulerande effekt på insöndring av erytropoetin. Vidare åstadkommer anabola steroider ofta en natriumretention som kan korreleras till en förhöjning av blodtrycket. Mekanismerna i samband med natriumretentionen är dock okända.

Sammanfattningsvis kan man delvis förklara den viktuppgång som konsumtion av anabola steroider medför med vätskeretention. För att man eventuellt också skall få en anabol verkan och effekt på muskelstyrkan tycks alltid krävas samtidig träning. Om det är fråga om en ren placeboeffekt, en effekt som är beroende av att anabola steroider har en centralnervös verkan, en effekt som är medierad av androgenreceptorerna i muskulaturen eller en effekt som beror på interaktion med glukokortikoidreceptorn är fortfarande oklart.

Kontroll av illegal användning

Det finns inga entydiga symtom eller kliniska tecken som kan ge misstanke om bruk av anabola steroider. Syftet är ju att nå effekt utan att väcka misstanke. Visserligen ser man ibland ungdomar som ägnar sig åt kroppsbyggnad och styrketräning på "gym" och liknande inrättningar som orimligt snabbt ändrat sin kroppskonstitution och då finns det anledning att ana oråd. Misstankar kan sedan bekräftas med laboratorieprov men kan inte ske utan vederbörandes medgivande. I Sverige är det bara idrottare som är anslutna till Sveriges Riksidrottsförbund som har skyldighet att låta sig kontrolleras med avseende på konsumtion av anabola steroider och liknande förbjudna preparat. Kontrollen kan ske både i samband med tävling och träning.

Från början var kontrollen helt inriktad mot syntetiska anabola steroider. Perorala preparat kan bara spåras några dagar eller någon vecka efter intaget, medan vissa injektionspreparat

som t.ex. Nandrolon kan spåras upp till ett år efter administreringen. När kontrollen av anabola steroider började bli verkligt effektiv i början av 80-talet övergick många idrottsmän till att använda testosteron i tron att det doping-analytiska laboratoriet inte skulle kunna skilja mellan kroppseget och utifrån tillfört testosteron. Men parallellt med kroppseget testosteron bildas också epitestosteron. Tillförsel av exogent testosteron inhiberar syntesen av både epitestosteron och kroppseget testosteron och medför att kvoten mellan testosteron och epitestosteron i urinen ökar våldsamt. Denna kvot kan således användas som markör för testosterondoping.

Vid testosterondoping kan man också förvänta sig att mängden LH i urinen är sänkt, och på många laboratorier bestämmer man därför LH-koncentrationen i urinen som komplement till testosteron/epitestosteronkvoten. Vi har funnit att kvoten mellan testosteron och 17-hydroxiprogesteron i serum också är en lämplig markör för testosterondoping, framför allt i oklara fall.

När även kontrollen vad gäller testosterondoping började bli effektiv började idrottsmännen använda hCG, som stimulerar till endogen testosteronproduktion i testikeln. En sådan ökad testosteronproduktion kan inte avslöjas genom bestämning av kvoten testosteron/epitestosteron i urin. Ökade hCG-nivåer i urinen är emellertid lätta att konstatera analytiskt och även hCG blev uppsatt på listan över förbjudna läkemedel i slutet av 80-talet.

Sammanfattning

Förutom i samband med substitutionsbehandling av hypogonadala män finns få medicinska indikationer för androgenbehandling. Möjligheten att använda sådana föreningar som manligt preventivmedel har prövats, men i de flesta av dessa studier har säkerheten varit för låg och biverkningarna för stora. Den stora illegala användningen av androgena preparat inom idrotten och i samband med kroppsbyggnad

är beklaglig och har nu nått en sådan omfattning att det kan betraktas som något av ett folkhälsoproblem. Teoretiskt bör användning av anabola steroider kunna ge en betydande anabol effekt hos kvinnor och pojkar prepubertalt, medan effekterna hos vuxna män med normala testosteronnivåer är osäkra. Biverkningarna är mest uttalade hos de grupper där man kan förvänta sig störst effekt på muskelstyrkan, kvinnor och pojkar i puberteten. Även när medlen används av vuxna män är emellertid biverkningarna sådana att bruket är oförsvarligt ur medicinsk synvinkel.

Faktabruta 25.1

- Klinisk användning av anabola/androgena steroider är indicerad nästan enbart vid hypogonadism.
- Svensk lagstiftning har kriminaliserat innehav av anabola steroider för annat än medicinskt bruk.
- Missbruk kan identifieras laboriemässigt.
- Missbruk av anabola steroider ger
 - hämning av testikelfunktionen, ev. permanent
 - uppbromsad längdtillväxt hos ungdomar i puberteten
 - påverkan på hud (akne, hudbristningar) och bröstutveckling
 - leverpåverkan; eventuellt gulsot, sällan levertumör
 - ökad risk att utveckla diabetes
 - förändrade blodfetter med ökad risk för åderförkalkning
 - hjärtmuskelhypertrofi med risk för rytmrubbningar
 - psykiska rubbningar, såsom depression, aggressivitet
 - potensproblem.

Litteratur

Översikter:

OFTEBRO, H.: Klinisk bruk og misbrug av anabol-androgene steroider. *Farmakoterapi* 4: 127–139, 1991.

WILSON, J.D.: Androgen abuse by athletes. *Endocrine Reviews* 9: 181–199, 1988.

WU, F.C.W.: Testicular steroidogenesis and androgen use and abuse. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*. 6: 373-403, 1992.

Övriga artiklar:

BJÖRKHEM, I., LJUNGQVIST, A., ERIKSSON, B. & SJÖQVIST, F.: Ökad muskelstyrka efter anabola steroider - tro eller vetande? *Läkartidningen* 79: 1238-1240, 1982.

CARLSTRÖM, K., GARLE, M., PALONEK, E., OFTEBRO, H., STANGHELLE, J. & BJÖRKHEM, I.:

Detection of testosterone administration. Evidence that the ratio between testosterone and 17-hydroxyprogesterone is a suitable marker. *Clin. Chem.* 38: 1779-1784, 1992.

DURANT, R.H., RICKERT, V.I., ASHWORTH, C.S., NEWMAN, C. & SLOANE, G.: Use of multiple drugs among adolescents who use anabolic steroids. *New. Engl. J. Med.* 328: 922-926, 1993.

SU, T.P., PAGLIARO, M., SCHMIDT, P.J., PICKAR, D., WOLKOWITZ, O. & RUBINOW, D.R.: Neuropsychiatric effects of anabolic steroids in male normal volunteers. *JAMA* 269: 2760-4, 1993.