

PAWLUCKI, Piotr, MACIAK, Anna, ANDRASZ, Ewelina, CUPER, Paulina, SEKUŁA, Michał and DZIURÓWICZ, Błażej. Will the use of anabolic androgenic steroids become a significant cardiovascular risk factor in the future? Journal of Education, Health and Sport. 2023;45(1):269-283. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.45.01.019> <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45361> <https://zenodo.org/record/8279331>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 26.07.2023. Revised: 21.08.2023. Accepted: 24.08.2023. Published: 25.08.2023.

Will the use of anabolic androgenic steroids become a significant cardiovascular risk factor in the future?

Piotr Pawlucki

Department of Diagnostic Medicine, John Paul 2Nd Hospital, Prądnicka Str 80, 31-202, Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-9600-2049> e-mail: pawluckipiotr@gmail.com

Anna Maciak

5 The Military Clinical Hospital with Polyclinic in Kraków, Wrocławska 1/3 Str, 30-901 Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-4227-6168> e-mail: annamaciak97@gmail.com

Ewelina Andrasz

The Rzeszów Bar Association, Litewska 4/8 Street, 35-302 Rzeszów, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-6863-026X> e-mail: ewelinaandrasz@onet.pl

Paulina Cuper

Brothers Hospitallers of Saint John of God Hospital in Cracow; Trynitaraska 11 Street, 31-061 Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0007-5386-4338> e-mail: cuperpaulina@gmail.com

Michał Sekuła - corresponding author

Neurology Department, Independent Public Clinical Hospital No.4 in Lublin, Jaczewskiego 8 Str, 20-954 Lublin, Poland

<https://orcid.org/0000-0001-8378-9964> e-mail: michalsekuła@onet.pl

Błażej Dziurawicz

Lesser Poland Orthopedic and Rehabilitation Hospital, Modrzewiowa 22 Av., 30-224 Kraków, Poland

<https://orcid.org/0009-0008-5554-4140> e-mail: dziurawiczb@gmail.com

Affiliations: Department of Diagnostic Medicine, John Paul 2Nd Hospital, Prądnicka Str 80, 31-202, Kraków, Poland

Abstract

Introduction and purpose: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality in many European countries. Major modifiable risk factors include dyslipidemia, hypertension, smoking and diabetes. The aim of our study is to draw attention to the possible impact of the use of anabolic androgenic steroids on increased cardiovascular risk.

Brief description of the state of knowledge: Currently, an increasing proportion of the population uses anabolic-androgenic steroids (AAS). This situation applies not only to athletes, but also to amateurs. The use of AAS may be associated with numerous complications. These include an increased risk of cardiovascular disease. The literature describes the effect of AAS use on the occurrence of dyslipidemia, insulin resistance, hypertension and metabolic syndrome. All these metabolic disorders result in increased cardiovascular risk. To prevent complications, it seems best to withdraw AAS gradually under medical supervision to minimize withdrawal effects.

Conclusion: The use of AAS may cause cardiovascular disease, but additional long-term studies are needed to prove this. It is necessary to sensitize patients and doctors to the problem of AAS abuse in society, because this issue can become a significant risk factor for cardiovascular diseases in near future.

Key words: anabolic-androgenic steroids, cardiovascular diseases, sport, addiction

Wprowadzenie i cel pracy

Częstość występowania chorób układu sercowo-naczyniowego (CVD) oraz związana z nimi śmiertelność w ostatnich latach spada w wielu krajach europejskich [1]. Utrzymuje się jednak nadal jako najczęstsza przyczyna śmiertelności w tych krajach [1]. Głównymi czynnikami ryzyka CVD związanej z miażdżycą są lipoproteiny o niskiej gęstości (LDL), wysokie ciśnienie tętnicze krwi, palenie papierosów oraz cukrzyca [2]. Do mniej istotnych czynników ryzyka zaliczamy otyłość i inne choroby współistniejące takie jak przewlekła choroba nerek, migotanie przedsionków, niewydolność serca, choroby zapalne i infekcje oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby [2]. Niestety w najnowszych Wytycznych ESC z 2021 nie uwzględniono wpływu stosowania sterydów anaboliczno-androgennych na ryzyko sercowo-naczyniowe.

Sterydy anaboliczno-androgenne to substancje pochodzenia naturalnego lub syntetycznego, które poprzez swoje podobieństwo w strukturze chemicznej do testosteronu mają silny wpływ anaboliczny na organizm [3]. Efekt ten powoduje wzrost syntezy białka i przyspieszenie podziału komórkowego, co w efekcie daje zwiększony przyrost masy mięśniowej [4]. W medycynie niektóre SAA mogą być wykorzystywane do terapii substytucyjnej w przypadku hipogonadyzmu, jednakże w większości przypadków stosowane są w celu osiągnięcia lepszych efektów w przyroście masy mięśniowej u osób zdrowych. Pomimo korzystnego działania na przyrost masy mięśniowej nadużycie SAA może negatywnie wpływać na organizm człowieka.

W niniejszej pracy przedstawione zostały skutki stosowania SAA w aspekcie zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego i patomechanizm mogący za nie odpowiadać.

Opis stanu wiedzy

Dostępność sterydów anaboliczno-androgennych

Od czasu odkrycia testosteronu w 1935r. [5] ilość substancji dostępnych na rynku, które posiadają efekt anaboliczny stale rośnie [6,7]. Międzynarodowe organizacje zajmujące się kontrolą antydopingową co roku starają się uaktualnić listę substancji zakazanych, ale z racji na ogromny rynek jest to trudne. Jedynym sposobem jest podawanie najczęściej stosowanych preparatów oraz adnotacji odnośnie substancji o podobnej strukturze chemicznej lub podobnym działaniu biologicznym [7]. Nadużywanie sterydów anabolicznych nie dotyczy już wyłącznie sportowców i kulturystów [8,9], ale także ludzi nie

zajmujących się sportem profesjonalnie, a więc coraz większej części społeczeństwa [9,10]. Amatorzy coraz częściej korzystają z substancji o działaniu androgennym, aby osiągnąć lepsze efekty w przyroście masy mięśniowej oraz sile, ale również w budowaniu idealnej sylwetki, wykreowanej przez środki masowego przekazu [9,10]. Obecnie szacuje się, że SAA stosuje 6,4% mężczyzn oraz 1,6% kobiet [9]. Nasilenie tego zjawiska zdaje się coraz bardziej eskalować. Dodatkowe niebezpieczeństwo wynika z braku wiedzy medycznej dotyczącej przyjmowania SAA. Część profesjonalnych sportowców oraz amatorów korzysta z substancji nielegalnych lub nieznanego pochodzenia, a także nie jest świadoma podstaw bezpiecznego dawkowania oraz działań niepożądanych, które mogą wystąpić przy nadużywaniu SAA. Takie zachowanie może dodatkowo zwiększyć ryzyko działań niepożądanych stosowania SAA.

Działania niepożądane po stosowaniu SAA

Stosowanie SAA może wiązać się z wieloma działaniami niepożądanymi, a należą do nich zaburzenia układu krwionośnego, płciowego, mięśniowo-szkieletowego, hormonalnego, moczowego, immunologicznego, pokarmowego oraz nerwowego [10,11,12,13]. Jednym z powikłań w układzie krwionośnym jest uszkodzenie serca, które może przebiegać w postaci włóknienia, hipertrofii mięśnia oraz kardiomiopatii rozstrzeniowej, ale także zawału mięśnia sercowego [14], groźnych arytmii oraz nagłej śmierci sercowej [15,16]. Zawał serca u osób młodych częściej niż u osób starszych wynika z tworzenia się blaszki ekscentrycznej oraz komponenty zapalnej [14]. W przypadku nadużywania SAA główną przyczyną powstawania zakrzepu może być polycytemia, nasilenie działania czynników prozakrzepowych (fibrynogen, czynnik VIII i X) i zmniejszenia aktywności czynników fibrynolitycznych [14]. W badaniach na zwierzętach ukazano negatywny wpływ nadużycia SAA na efekt naczyniorozkurczowy testosteronu i nasilenie hipertrofii mięśnia sercowego z następującą apoptozą komórek [17,18,19]. Dodatkowym czynnikiem ryzyka może być remodeling mięśnia sercowego i dysfunkcja lewej komory [12]. W badaniu przeprowadzonym na atletach stosujących SAA w badaniu echokardiograficznym można było zaobserwować grubszy mięsień lewej komory oraz zmniejszoną frakcję wyrzutową w porównaniu do zdrowych atletów niestosujących SAA [20].

Wpływ SAA na lipidogram

Dyslipidemia jest to stan, w którym profil lipidowy jest zaburzony i w konsekwencji zwiększone jest ryzyko sercowo-naczyniowe. Najczęściej objawia się on zwiększonym stężeniem trójglicerydów, LDL-C oraz zmniejszony poziom HDL-C [21]. Jednym z działań niepożądanych SAA jest negatywny wpływ na lipidogram [15]. W licznych badaniach przeprowadzonych na sportowcach stosujących SAA zauważalna jest tendencja do obniżonego stężenia HDL-C oraz podwyższonego stężenia LDL-C w stosunku do grupy kontrolnej [15,22-32]. Konsekwencją stosowania SAA mogą być groźne dla zdrowia zaburzenia lipidowe i przyspieszenie odkładanie się blaszki miażdżycowej w naczyniach wieńcowych i w konsekwencji choroba wieńcowa. Mechanizm SAA na lipidogram nie został w pełni zbadany, jednakże zwiększona aktywność lipazy wątrobowej może być jedną z przyczyn dyslipidemii [28,29]. Dodatkowo badania wykazują odwracalność zmian w lipidogramie po zaprzestaniu stosowania SAA [26,32].

Istnieją jednak badania, w których nie zaobserwowano zmian w lipidogramie podczas stosowania SAA [23,30]. Dlatego pomimo dużej ilości badań mogących świadczyć o negatywnym wpływie stosowania SAA na profil lipidowy, różnice w projektowaniu badań, braku kontroli diety oraz różnicy w populacjach brak jest jednoznacznych wyników i potrzebne są bardziej szczegółowe badania na ścisłych grupach.

Insulinooporność a stosowanie SAA

Kolejnym z możliwych przyczyn zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego podczas stosowania SAA jest wpływ na insulinooporność. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach zaobserwowano zmniejszony insulinozależny pobór glukozy w przypadku poziomu testosteronu oraz nandrolonu przekraczającego fizjologiczne zakresy normy [33,34]. Dodatkowo u gryzoni zaobserwowano osłabiony proces glukoneogenezy, najprawdopodobniej spowodowany wysokim poziomem insuliny we krwi [34].

Badania przeprowadzone na mężczyznach stosujących SAA nie udowodniły nieprawidłowej tolerancji glukozy, nieprawidłowej glikemii na czczo, ani zmniejszonej wrażliwości tkanek na insulinę [27,35], jednakże niektóre badania sugerują, że stosowanie wielu preparatów SAA może mieć negatywny wpływ metabolizmu glukozy [36]. W przeciwieństwie do badań na mężczyznach, u zdrowych kobiet stosujących SAA zaobserwowano zmniejszoną wrażliwość tkanek na insulinę [37]. Dodatkowo poziom

insuliny na czczo oraz profil glikemii u sportowców wykonujących trening siłowy i stosujących SAA przypominał wyniki osoby otyłej [36]. Badanie przeprowadzone na mężczyzn stosujących SAA obecnie lub w przeszłości wykazywało zmniejszoną tolerancję glukozy w badaniu OGTT u osób stosujących SAA w porównaniu do grupy kontrolnej [26].

Wpływ na insulinooporność mogą mieć także zaburzenia w osi podwzgórze-przysadka-jądra, ponieważ niski poziom testosteronu wpływa negatywnie na wrażliwość tkanek na insulinę [38]. Przewlekłe stosowanie SAA wpływa na oś podwzgórze-przysadka-jądra poprzez sprzężenie zwrotne ujemne, co wiąże się ze zmniejszonym wydzielaniem endogennego testosteronu i nasileniem insulinooporności [39].

Dodatkowym potencjalnym mechanizmem zmniejszenia wrażliwości na insulinę w przypadku przewlekłego stosowania SAA może być nadmierna stymulacja receptorów mTORc1/S6K1 [40]. Podobna sytuacja metaboliczna występuje w przypadku dostarczenia nadmiaru substancji odżywczych do organizmu.

Estradiol, powstający poprzez konwersję z testosteronu, wiąże się z insuliną i receptorami insulinowymi. Zwiększone jego stężenie u osób stosujących SAA może także tłumaczyć wystąpienie insulinooporności [41].

Pomimo mniejszego procentu tkanki tłuszczowej u osób aktualnie stosujących SAA w porównaniu do wysportowanych osób, mają oni większą ilość trzewnej tkanki tłuszczowej [26,42]. W przypadku insulinooporności nadmiar energii zamiast odkładać się w postaci podskórnej tkanki tłuszczowej, magazynowany jest w postaci trzewnej tkanki tłuszczowej [43]. Komórki tkanki tłuszczowej nie odpowiadają jedynie za magazynowanie lipidów, ale również poprzez wydzielanie cytokin i adipokin stanowią część układu endokrynnego. Zwiększona ilość trzewnej tkanki tłuszczowej odpowiada za przewagę prozapalnych czynników takich jak białko C reaktywne oraz TNF- α [44]. Wymienione czynniki razem ze zmniejszoną ilością adiponektyny oraz leptyny składają się na zwiększone ryzyko wystąpienia zespołu metabolicznego, insulinooporności oraz cukrzycy typu 2 [42,45].

Obecnie brakuje badań mogących jednoznacznie potwierdzić wymienione powyżej mechanizmy, które odpowiadają za rozwój insulinooporności w nadużyciu SAA.

Nadciśnienie tętnicze jako powikłanie stosowania SAA

Nadciśnienie tętnicze jest ściśle związane zarówno z zespołem metabolicznym jak i zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [46]. Powodem nadciśnienia tętniczego jest sztywność naczyń spowodowana przebudową komórek, włókien kolagenowych i elastyny w naczyniach wywołana przez czynniki zapalne [47]. Przyczyną przewlekłej stymulacji

cytokinami zapalnymi może być starzenie się organizmu, cukrzyca typu 2 lub dyslipidemie [48].

Pomimo sprzecznych danych odnośnie wpływu przewlekłego stosowania SAA na wystąpienie nadciśnienia tętniczego [15], występują przesłanki sugerujące wzrost ciśnienia tętniczego w przypadku stosowania SAA u mężczyzn [49,50]. Możliwe, że stosowanie jednego SAA nie wpływa na wystąpienie nadciśnienia tętniczego [30], a dopiero wiele różnych substancji SAA znacząco podwyższa ciśnienie tętnicze [31,49,50], jednakże w celu potwierdzenia potrzebne jest więcej długoterminowych badań.

Zespół metaboliczny

Zespół metaboliczny to współistnienie nieprawidłowości metabolicznych, które zwiększają ryzyko chorób sercowo-naczyniowych [46]. Składają się na niego: otyłość - zwłaszcza brzuszna, dyslipidemia, cukrzyca lub stan przedcukrzycowy oraz nadciśnienie tętnicze [46]. Często współistnieje insulinooporność oraz nadmierna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej [46].

Wymienione w powyższych punktach powikłania stosowania SAA mogą doprowadzić do wystąpienia zespołu metabolicznego. Typowo występuje on u osób otyłych, jednakże osoby stosujące SAA mogą przypominać metabolicznie takie osoby [15,23,26,46]. Leczenie polega na likwidacji nieprawidłowości metabolicznych i u pacjentów z otyłością przede wszystkim na utracie masy ciała poprzez prawidłowe odżywianie i zwiększenie wysiłku fizycznego, zabiegi bariatryczne lub też leki wspomagające przemianę materii i zmniejszające apetyt. W przypadku nadużycia SAA taka terapia byłaby nieskuteczna, dlatego rekomendowane jest zaprzestanie stosowania SAA, co może doprowadzić do poprawy profilu lipidowego i w konsekwencji zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego [26,32]. Zmiany w poziomie tkanki tłuszczowej trzewnej, ciśnieniu tętniczym i insulinooporności mogą się utrzymywać dłużej.

Skutki uboczne odstawienia SAA

Najskuteczniejszą formą leczenia zaburzeń metabolicznych powstałych przez stosowanie SAA jest ich odstawienie, jednakże może to spowodować skutki uboczne takie jak depresja, hypogonadyzm, bezpłodność, zmniejszone libido, zaburzenia erekcji, ginekomastia [10,39,51]. Dlatego w przypadku długotrwałego stosowania SAA próbę

odstawienia należy podjąć w ścisłej współpracy z lekarzem. Pozwala to przewidzieć i zapobiec, poprzez odpowiednią redukcję SAA w czasie oraz stosowanie leków, potencjalnym skutkom ubocznym [52]. W przypadku nasilonych skutków ubocznych odstawienia SAA można posiłkować się leczeniem farmakologicznym, które zmniejszy nasilenie dolegliwości. Do grup leków stosowanych podczas odstawiania SAA należą antagoniści receptorów estrogenowych, ludzka gonadotropina kosmówkowa, inhibitory aromatazy oraz selektywne modulatory receptora estrogenowego [10,51,53].

Podsumowanie

Choroby sercowo-naczyniowe stanowią największą przyczynę zgonów na świecie. Istnieje wiele modyfikowalnych czynników ryzyka, a nadużycie SAA może być jednym z nich. Profil osób nadużywających SAA różni się od typowego pacjenta z chorobą sercowo-naczyniową. Są to często osoby młode, wysportowane, z prawidłową wagą i bez innych czynników ryzyka, jednakże z powodu normalizacji stosowania SAA mogą się stać coraz większą grupą społeczeństwa. Dlatego istotna jest świadomość lekarzy o takim zjawisku, aby wychwycić takich pacjentów i móc odpowiednio edukować o potencjalnym ryzyku stosowania SAA, a także prowadzić odpowiednią terapię odstawienną w przypadku nadużywania SAA.

Dodatkowo niezbędne są dalsze długoterminowe badania, które potwierdzą negatywny wpływ stosowania SAA oraz mechanizmy odpowiadające za wzrost ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Wkład autorski:

pomysł, metodologia, nadzór nad wykonaniem pracy: Piotr Pawłucki; przygotowanie manuskryptu: Piotr Pawłucki, Michał Sekuła; zbieranie i analiza literatury: Anna Maciak, Ewelina Andrasz, Paulina Cuper; recenzja i redakcja manuskryptu: Anna Maciak, Błażej Dziurawicz, Paulina Cuper. Wszyscy autorzy przeczytali i zaakceptowali ostateczną wersję manuskryptu.

Oświadczenie o finansowaniu:

Praca nie otrzymała żadnego specjalnego finansowania

Oświadczenie o dostępności danych:

Wszystkie dane związane z przygotowaniem manuskryptu będą udostępnione na życzenie przez autora korespondencyjnego.

Konflikt interesów:

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów

Bibliografia:

1. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, Maggioni A, Marques-Vidal P, Jennings C, Abreu A, Aguiar C, Badariene J, Bruthans J, Cifkova R, Davletov K, Dilic M, Dolzhenko M, Gaita D, Gotcheva N, Hasan-Ali H, Jankowski P, Lionis C, Mancas S, Milićić D, Mirrakhimov E, Oganov R, Pogossova N, Reiner Ž, Vulić D, Wood D; EUROASPIRE V Investigators. Primary prevention efforts are poorly developed in people at high cardiovascular risk: A report from the European Society of Cardiology EURObservational Research Programme EUROASPIRE V survey in 16 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 May 8;28(4):370-379. doi: 10.1177/2047487320908698. Epub 2020 Mar 20. PMID: 33966079.
2. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, Benetos A, Biffi A, Boavida JM, Capodanno D, Cosyns B, Crawford C, Davos CH, Desormais I, Di Angelantonio E, Franco OH, Halvorsen S, Hobbs FDR, Hollander M, Jankowska EA, Michal M, Sacco S, Sattar N, Tokgozoglu L, Tonstad S, Tsioufis KP, van Dis I, van Gelder IC, Wanner C, Williams B; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. PMID: 34458905.

3. Hoberman JM, Yesalis CE. The history of synthetic testosterone. *Sci Am.* 1995 Feb;272(2):76-81. doi: 10.1038/scientificamerican0295-76. PMID: 7817189.
4. Kanayama G, Pope HG Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. *Mol Cell Endocrinol.* 2018 Mar 15;464:4-13. doi: 10.1016/j.mce.2017.02.039. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28245998.
5. Bond P, Llewellyn W, Van Mol P. Anabolic androgenic steroid-induced hepatotoxicity. *Med Hypotheses.* 2016 Aug;93:150-3. doi: 10.1016/j.mehy.2016.06.004. Epub 2016 Jun 5. PMID: 27372877.
6. Bird SR, Goebel C, Burke LM, Greaves RF. Doping in sport and exercise: anabolic, ergogenic, health and clinical issues. *Ann Clin Biochem.* 2016 Mar;53(Pt 2):196-221. doi: 10.1177/0004563215609952. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26384361.
7. World Anti-Doping Agency. What is Prohibited | World Anti-Doping Agency. <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>
8. Kicman AT. Pharmacology of anabolic steroids. *Br J Pharmacol.* 2008 Jun;154(3):502-21. doi: 10.1038/bjp.2008.165. PMID: 18500378; PMCID: PMC2439524.
9. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014 May;24(5):383-98. doi: 10.1016/j.annepidem.2014.01.009. Epub 2014 Jan 30. PMID: 24582699.
10. Goldman AL, Pope HG, Bhasin S. The Health Threat Posed by the Hidden Epidemic of Anabolic Steroid Use and Body Image Disorders Among Young Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Apr 1;104(4):1069-1074. doi: 10.1210/jc.2018-01706. PMID: 30239802.
11. Pope HG Jr, Wood RI, Rogol A, Nyberg F, Bowers L, Bhasin S. Adverse health consequences of performance-enhancing drugs: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2014 Jun;35(3):341-75. doi: 10.1210/er.2013-1058. Epub 2013 Dec 17. PMID: 24423981; PMCID: PMC4026349.
12. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, Pope HG Jr. Cardiovascular Toxicity of Illicit Anabolic-Androgenic Steroid Use. *Circulation.* 2017 May 23;135(21):1991-2002. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945. PMID: 28533317; PMCID: PMC5614517.
13. SEKUŁA, Michał Jakub, ŚWIERCZYŃSKA, Blanka, SMOLUCHOWSKI, Krzysztof, UNDZIAKIEWICZ, Adrian and PIECEWICZ-SZCZĘSNA, Halina.

Hepatotoxicity of anabolic androgenic steroids in sport. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 15 September 2020. Vol. 10, no. 9, pp. 349-356. [Accessed 20 July 2023]. DOI 10.12775/JEHS.2020.10.09.040.

14. Sagris M, Antonopoulos AS, Theofilis P, Oikonomou E, Siasos G, Tsalamandris S, Antoniades C, Brilakis ES, Kaski JC, Tousoulis D. Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2022 Jul 27;118(10):2281-2292. doi: 10.1093/cvr/cvab264. PMID: 34358302.
15. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 2010 Sep 15;106(6):893-901. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.013. PMID: 20816133; PMCID: PMC4111565.
16. Nascimento JH, Medei E. Cardiac effects of anabolic steroids: hypertrophy, ischemia and electrical remodelling as potential triggers of sudden death. *Mini Rev Med Chem*. 2011 May;11(5):425-9. doi: 10.2174/138955711795445899. PMID: 21443509.
17. Ferrer M, Encabo A, Marín J, Balfagón G. Chronic treatment with the anabolic steroid, nandrolone, inhibits vasodilator responses in rabbit aorta. *Eur J Pharmacol*. 1994 Feb 3;252(2):233-41. doi: 10.1016/0014-2999(94)90602-5. PMID: 7908882.
18. Zaugg M, Jamali NZ, Lucchinetti E, Xu W, Alam M, Shafiq SA, Siddiqui MA. Anabolic-androgenic steroids induce apoptotic cell death in adult rat ventricular myocytes. *J Cell Physiol*. 2001 Apr;187(1):90-5. doi: 10.1002/1097-4652(2001)9999:9999<00::AID-JCP1057>3.0.CO;2-Y. PMID: 11241353.
19. Kai H, Muraishi A, Sugiu Y, Nishi H, Seki Y, Kuwahara F, Kimura A, Kato H, Imaizumi T. Expression of proto-oncogenes and gene mutation of sarcomeric proteins in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Res*. 1998 Sep 21;83(6):594-601. doi: 10.1161/01.res.83.6.594. PMID: 9742054.
20. Fyksen TS, Vanberg P, Gjesdal K, von Lueder TG, Bjørnerheim R, Steine K, Atar D, Halvorsen S. Cardiovascular phenotype of long-term anabolic-androgenic steroid abusers compared with strength-trained athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2022 Aug;32(8):1170-1181. doi: 10.1111/sms.14172. Epub 2022 May 4. PMID: 35460300; PMCID: PMC9540672.
21. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS

- Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4255. PMID: 31504418.
22. Sader MA, Griffiths KA, McCredie RJ, Handelsman DJ, Celermajer DS. Androgenic anabolic steroids and arterial structure and function in male bodybuilders. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Jan;37(1):224-30. doi: 10.1016/s0735-1097(00)01083-4. PMID: 11153743.
 23. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA, Kuipers H, Wolffenbuttel BH. Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med*. 2004 Jun;38(3):253-9. doi: 10.1136/bjism.2003.000199. PMID: 15155420; PMCID: PMC1724824.
 24. Lane HA, Grace F, Smith JC, Morris K, Cockcroft J, Scanlon MF, Davies JS. Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. *Eur J Clin Invest*. 2006 Jul;36(7):483-8. doi: 10.1111/j.1365-2362.2006.01667.x. PMID: 16796605.
 25. Urhausen A, Albers T, Kindermann W. Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart*. 2004 May;90(5):496-501. doi: 10.1136/hrt.2003.015719. PMID: 15084541; PMCID: PMC1768225.
 26. Rasmussen JJ, Schou M, Selmer C, Johansen ML, Gustafsson F, Frystyk J, Dela F, Faber J, Kistorp C. Insulin sensitivity in relation to fat distribution and plasma adipocytokines among abusers of anabolic androgenic steroids. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Sep;87(3):249-256. doi: 10.1111/cen.13372. Epub 2017 Jun 8. PMID: 28500659.
 27. Singh AB, Hsia S, Alaupovic P, Sinha-Hikim I, Woodhouse L, Buchanan TA, Shen R, Bross R, Berman N, Bhasin S. The effects of varying doses of T on insulin sensitivity, plasma lipids, apolipoproteins, and C-reactive protein in healthy young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Jan;87(1):136-43. doi: 10.1210/jcem.87.1.8172. PMID: 11788637.
 28. Herbst KL, Amory JK, Brunzell JD, Chansky HA, Bremner WJ. Testosterone administration to men increases hepatic lipase activity and decreases HDL and LDL size in 3 wk. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003 Jun;284(6):E1112-8. doi: 10.1152/ajpendo.00524.2002. PMID: 12736156.
 29. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP, Chenevert C, Saritelli AL, Sady MA, Herbert PN. Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels.

- JAMA. 1989 Feb 24;261(8):1165-8. PMID: 2915439.
30. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F, Willems SM. Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med.* 1991 Aug;12(4):413-8. doi: 10.1055/s-2007-1024704. PMID: 1917227.
31. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA, Jansen PL, Hoitsma AJ, van 't Laar A, Thien T. Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *Int J Sports Med.* 1988 Feb;9(1):19-23. doi: 10.1055/s-2007-1024972. PMID: 3366514.
32. LI, M.; RABKIN, S. W. Extremely low HDL cholesterol and increased LDL cholesterol induced by the use of anabolic steroids in a body builder: A case study. *Int J Sports Exerc Med*, 2018, 4.4: 109
33. Holmäng A, Björntorp P. The effects of testosterone on insulin sensitivity in male rats. *Acta Physiol Scand.* 1992 Dec;146(4):505-10. doi: 10.1111/j.1748-1716.1992.tb09452.x. PMID: 1492567.
34. Frankenfeld SP, de Oliveira LP, Ignacio DL, Coelho RG, Mattos MN, Ferreira AC, Carvalho DP, Fortunato RS. Nandrolone decanoate inhibits gluconeogenesis and decreases fasting glucose in Wistar male rats. *J Endocrinol.* 2014 Jan 8;220(2):143-53. doi: 10.1530/JOE-13-0259. PMID: 24403377.
35. Hobbs CJ, Jones RE, Plymate SR. Nandrolone, a 19-nortestosterone, enhances insulin-independent glucose uptake in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996 Apr;81(4):1582-5. doi: 10.1210/jcem.81.4.8636371. PMID: 8636371.
36. Cohen JC, Hickman R. Insulin resistance and diminished glucose tolerance in powerlifters ingesting anabolic steroids. *J Clin Endocrinol Metab.* 1987 May;64(5):960-3. doi: 10.1210/jcem-64-5-960. PMID: 3549761.
37. Zang H, Carlström K, Arner P, Hirschberg AL. Effects of treatment with testosterone alone or in combination with estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2006 Jul;86(1):136-44. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.12.039. Epub 2006 Jun 5. PMID: 16750207.
38. Kelly DM, Jones TH. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease. *J Endocrinol.* 2013 Apr 29;217(3):R25-45. doi: 10.1530/JOE-12-0455. PMID: 23378050.
39. Kanayama G, Hudson JI, DeLuca J, Isaacs S, Baggish A, Weiner R, Bhasin S, Pope HG Jr. Prolonged hypogonadism in males following withdrawal from anabolic-

- androgenic steroids: an under-recognized problem. *Addiction*. 2015 May;110(5):823-31. doi: 10.1111/add.12850. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25598171; PMCID: PMC4398624.
40. Yoon MS, Choi CS. The role of amino acid-induced mammalian target of rapamycin complex 1(mTORC1) signaling in insulin resistance. *Exp Mol Med*. 2016 Jan 8;48(1):e201. doi: 10.1038/emm.2015.93. PMID: 27534530; PMCID: PMC4686696.
 41. Root-Bernstein R, Podufaly A, Dillon PF. Estradiol Binds to Insulin and Insulin Receptor Decreasing Insulin Binding in vitro. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Jul 21;5:118. doi: 10.3389/fendo.2014.00118. PMID: 25101056; PMCID: PMC4104309.
 42. Preis SR, Massaro JM, Robins SJ, Hoffmann U, Vasan RS, Irlbeck T, Meigs JB, Sutherland P, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Fox CS. Abdominal subcutaneous and visceral adipose tissue and insulin resistance in the Framingham heart study. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Nov;18(11):2191-8. doi: 10.1038/oby.2010.59. Epub 2010 Mar 25. PMID: 20339361; PMCID: PMC3033570.
 43. McLaughlin T, Lamendola C, Liu A, Abbasi F. Preferential fat deposition in subcutaneous versus visceral depots is associated with insulin sensitivity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Nov;96(11):E1756-60. doi: 10.1210/jc.2011-0615. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21865361; PMCID: PMC3205890.
 44. Park HS, Park JY, Yu R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005 Jul;69(1):29-35. doi: 10.1016/j.diabres.2004.11.007. Epub 2004 Dec 30. PMID: 15955385.
 45. Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2008 Jul;61(7):646-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2007.08.012. Epub 2008 Mar 21. PMID: 18359190.
 46. Sperling LS, Mechanick JI, Neeland IJ, Herrick CJ, Després JP, Ndumele CE, Vijayaraghavan K, Handelsman Y, Puckrein GA, Araneta MR, Blum QK, Collins KK, Cook S, Dhurandhar NV, Dixon DL, Egan BM, Ferdinand DP, Herman LM, Hessen SE, Jacobson TA, Pate RR, Ratner RE, Brinton EA, Forker AD, Ritzenthaler LL, Grundy SM. The CardioMetabolic Health Alliance: Working Toward a New Care Model for the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Sep 1;66(9):1050-67. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1328. PMID: 26314534.
 47. Xu J, Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases.

- Biochim Biophys Acta. 2014 Nov;1842(11):2106-2119. doi: 10.1016/j.bbadis.2014.07.008. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25045854; PMCID: PMC4188798.
48. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29459239; PMCID: PMC5953551.
 49. Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL, Selmer C, Johansen ML, Hovind P, Ulriksen PS, Faber J, Gustafsson F, Kistorp C. Increased blood pressure and aortic stiffness among abusers of anabolic androgenic steroids: potential effect of suppressed natriuretic peptides in plasma? *J Hypertens*. 2018 Feb;36(2):277-285. doi: 10.1097/HJH.0000000000001546. PMID: 28863033.
 50. D'Andrea A, Radmilovic J, Caselli S, Carbone A, Scarafile R, Sperlongano S, Tocci G, Formisano T, Martone F, Liccardo B, D'Alto M, Bossone E, Galderisi M, Golino P. Left atrial myocardial dysfunction after chronic abuse of anabolic androgenic steroids: a speckle tracking echocardiography analysis. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Oct;34(10):1549-1559. doi: 10.1007/s10554-018-1370-9. Erratum in: *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018 Jul 17;; PMID: 29790034.
 51. Calzada L, Torres-Calleja J, Martinez JM, Pedrón N. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid-dependent gynecomastia. *Life Sci*. 2001 Aug 17;69(13):1465-9. doi: 10.1016/s0024-3205(01)01227-9. PMID: 11554608.
 52. Tan RS, Scally MC. Anabolic steroid-induced hypogonadism--towards a unified hypothesis of anabolic steroid action. *Med Hypotheses*. 2009 Jun;72(6):723-8. doi: 10.1016/j.mehy.2008.12.042. Epub 2009 Feb 23. PMID: 19231088.
 53. Rahnema CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril*. 2014 May;101(5):1271-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.002. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24636400.