

بررسی آثار مصرف داروی نیروزای اکسی متولون در دوزهای بسیار بالاتر از حد فیزیولوژیک بر روی اووژنز

موش ماده، نژاد NMRI

دکتر مهناز آذرنیا* حامد دانش پژوه** نعیمه دهقانی***

* دانشیار جنین‌شناسی و بافت‌شناسی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت معلم تهران

** کارشناس ارشد تکوینی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز

*** کارشناس ارشد بیوسیستماتیک جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز

چکیده

زمینه و هدف

اکسی متولون، نوعی استروئید آنابولیک- آندروژنیک فعال خوراکی است. این دارو در سال ۱۹۵۹ با متیله شدن کربن ۱۷- آلفا واشباع شدن کربن ۵- آلفا تستوسترون به دست آمد. از این دارو در دوزهای کم برای درمان بیماری‌هایی نظیر کم خونی، کمبود رشد در بچه‌ها، کاهش گسترش ویروس ایدز در بدن و خسارات و نارسایی‌های قلبی استفاده می‌شود. برخی ورزش‌کاران از این دارو به دلیل خاصیت آنابولیکی و تاثیر آن بر رشد عضلانی، به عنوان داروی نیروزا در دوزهای بالا استفاده می‌کنند. در این مطالعه آثار داروی اکسی متولون در دوز بسیار بالاتر از حد فیزیولوژیک بدن، بر روی تخمدان موش سوری ماده نژاد NMRI بررسی شده است.

روش بررسی

به این منظور، داروی اکسی متولون با دوز ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم در هر روز به صورت درون صفاقی به موش‌های نابالغ (۲۸ روزه) که در سه گروه تجربی، شم و کنترل قرار گرفته بودند، به مدت هفتاد روز تزریق شد.

یافته‌ها

نتایج تجزیه و تحلیل آماری نشان داد که در مدت زمان تزریقات، ناهنجاری‌های معنی‌داری در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل وجود دارد. این ناهنجاری‌ها شامل کاهش وزن و قطر تخمدان، کاهش تعداد جسم زرد، افزایش فولیکول‌های بدوی، کاهش فولیکول‌های اولیه، کاهش فولیکول‌های در حال رشد، کاهش فولیکول‌های گراف، کاهش فولیکول‌های آترتیک، کاهش قطر لایه گرانولوزا و کاهش هورمون پروژسترون است.

نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان داد که استفاده از اکسی متولون در گروه تجربی، رشد تخمدان و همچنین تخمک‌گذاری را کاهش می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: اکسی متولون، استروئیدهای آنابولیک، آندروژن‌ها، اووسیت‌ها

تاریخ پذیرش: ۸۶/۲/۲

تاریخ دریافت: ۸۵/۱۱/۵

نویسنده مسئول: گروه زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه شیراز

Email: danesh_hamed@yahoo.com

مقدمه

تا سال ۱۹۳۵ هیچ‌کس نمی‌دانست که استروئیدهای آنابولیک موجب رشد و تقویت عضلات می‌شوند. از آن پس از استروئیدهای آنابولیک به عنوان داروی نیروزا استفاده شد^(۱). مصرف این داروها از سال ۱۹۵۴ و در بین وزنه‌برداران المپیک آغاز گشت و به مرور در اغلب رشته‌های ورزشی گسترش پیدا کرد^(۲).

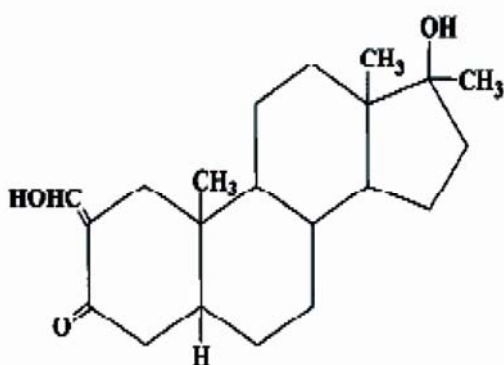
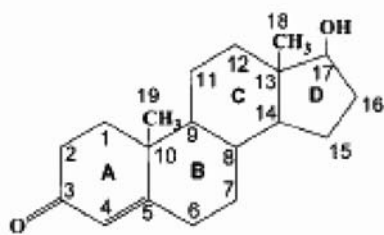
امروزه سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک - آندروژنیک، موضوع مورد بحث جهانی است. بر اساس انتشارات کمیته ملی المپیک، ۵۰٪ از موارد دوپینگ مثبت ورزش‌کاران به استفاده از عوامل آنابولیک ارتباط دارد^(۳).

داروهای آنابولیک به‌ویژه اکسی‌متولون در بین ورزش‌کاران به عنوان داروی نیروزا برای رشد و تقویت عضلات استفاده می‌شود. تحقیقات زیادی در زمینه آثار روانی و فیزیولوژیک این دارو انجام شده است.

داروهای آنابولیک موجب رشد توده عضلانی و تقویت عضلات بدن می‌شود. هم‌چنین تخریب و مرگ سلولی را به تاخیر می‌اندازد؛ ولی باعث عوارضی مانند سرطان کبد، آکنه، طاسی زودرس، پرمویی در زنان، افزایش چربی خون و بیماری‌های قلبی می‌گردد^(۴و۵). علاوه بر این عوامل، آنابولیک دارای عوارض روانی مثل پرخاش‌گری، عصبانیت، سستیزه‌جویی و رفتارهای خشن و تهاجمی است^(۶و۷). اکسی‌متولون یکی از داروهای آنابولیک به‌شمار می‌آید که در سال ۱۹۵۹ Ringold آن را سنتز کرد.

اکسی‌متولون یک ۱۷-آلفا-آلکامین و از مشتقات سنتزی تستوسترون است. این دارو از طریق متیله شدن کربن ۱۷-آلفا و اشباع شدن کربن ۵-آلفا تستوسترون به دست می‌آید. در موقعیت کربن شماره ۲^۱ نیز یک گروه هیدروکسی متیل^۲ قرار می‌گیرد^(۸). از اکسی‌متولون در

دوزهای کم (۱-۵ میلی‌گرم در کیلوگرم) در درمان بیماری‌هایی نظیر کم‌خونی، کمبود رشد در بچه‌ها، نارسایی‌های قلبی، تاخیر در رشد و گسترش ایدز استفاده می‌شود^(۹). در تحقیق حاضر آثار پاتولوژیک و بافتی اکسی‌متولون در دوزهای بسیار بالاتر از حد فیزیولوژیک بر روی دستگاه تناسلی موش سوری ماده بررسی شده است.



شکل ۱: بالا تستوسترون و پایین اکسی‌متولون

روش بررسی

حیوانات مورد استفاده موش سوری نژاد NMRI بودند که در دو دسته موش بالغ و نابالغ جای گرفتند. تعداد ۳۰ موش ماده بالغ ۴۵ روزه در سه گروه ده‌تایی تقسیم‌بندی شدند که شامل گروه‌های کنترل، شاهد(شم) و تجربی بودند ۳۰ موش ماده نابالغ ۲۸ روزه نیز مانند موش‌های بالغ در سه گروه تقسیم شدند:

^۱ . C2

^۲ . CHOH

۱. گروه تجربی: موش‌های این گروه به مدت ۷۰ روز متوالی، محلول حاوی دارو را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

۲. گروه شم: موش‌های این گروه به مدت ۷۰ روز حلال DMSO را به شکل تزریق درون صفاقی دریافت کردند.

۳. گروه کنترل: در این گروه موش‌ها در وضعیت طبیعی و تغذیه و دمای مناسب نگهداری شدند.

داروی اکسی متولون از شرکت داروسازی الحاوی تهیه گردید و در حلال DMSO ساخت شرکت مرک آلمان حل شد. حیوانات آزمایشگاهی به مدت ۷۰ روز دارو را به میزان ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم در روز دریافت کردند (۱۰ و ۱۱ و ۱۲).

تزریقات به صورت روزانه انجام گردید. در طول این مدت، حیوانات در وضعیت ۱۰ ساعت نور، ۱۴ ساعت تاریکی و در دمای $24 \pm 2^\circ \text{C}$ نگهداری می شدند. به گروه شم نیز حلال DMSO به مقدار ۱۲ میلی گرم در کیلوگرم در روز تزریق شد. تعدادی از حیوانات در طول مدت تزریق از بین رفتند که از این میان، یک موش بالغ و دو موش نابالغ بودند. پس از پایان دوره تزریقات، تخمدان حیوانات خارج گشت و بعد از انجام شدن مراحل تثبیت و فیکس کردن، نمونه‌ها برش‌گیری و با رنگ همتاکسیلین - ائوزین، رنگ آمیزی گردید. نتایج به دست آمده از اندازه گیری و شمارش پارامترهای مورد نظر به صورت داده‌های خام به کامپیوتر داده شد. بعد از آن تحلیل و مقایسه میانگین‌ها در $P \text{value} < 0.05$ با در نظر گرفتن انحراف معیار (SE) انجام گشت. سنجش‌های آماری به وسیله نرم افزار SPSS و Excel و با استفاده از تست ANOVA صورت گرفت.

نتایج

در بررسی نمونه‌ها نتایج ذیل به دست آمد:

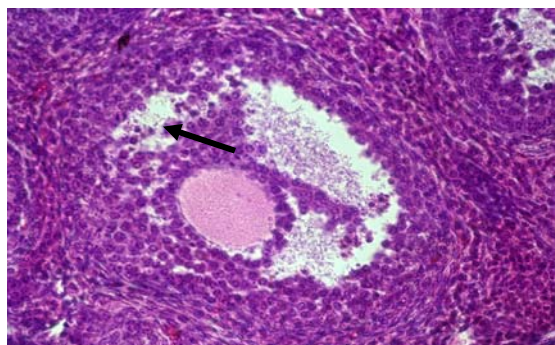
در گروه تجربی نابالغ، تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های بدوی، تعداد فولیکول‌های اولیه، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراآف، تعداد فولیکول‌های آترتیک،

وزن و قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون بررسی شد. مقایسه نتایج به دست آمده با گروه کنترل، نشان دهنده این است که تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراآف، تعداد فولیکول‌های آترتیک، وزن و قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون کاهش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهند. تعداد فولیکول‌های اولیه نیز کاهش یافته، اما این کاهش در $P \text{value} < 0.05$ معنادار نیست. همچنین تعداد فولیکول‌های بدوی، کمی افزایش را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد که این افزایش در $P \text{value} < 0.05$ معنادار نیست (جدول ۱).

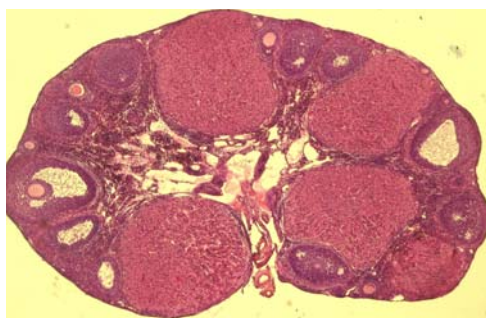
جدول ۱: تحلیل آماری دسته نابالغ (X: Mean, SE: Std. Error).

دسته نابالغ	گروه تجربی (X ± SE)	گروه شم (X ± SE)	گروه کنترل (X ± SE)
تعداد جسم زرد	۱/۸ ± ۰/۱۸۲۵۷۴	۷/۸ ± ۰/۵۷۱۵۴۸	۷/۸۸ ± ۰/۶۴۶۲۲۳
تعداد فولیکول‌های بدوی	۲/۲ ± ۰/۱۸۲۵۷۴	۲ ± ۰/۱۵۲۷۵۳	۱/۹۶ ± ۰/۱۹۵۶۱۹
تعداد فولیکول‌های اولیه	۱/۹۶ ± ۰/۱۴۶۹۶۹	۲/۴۴ ± ۰/۲۳۸۶۰۷	۲/۴ ± ۰/۲۷۰۸۰۱
تعداد فولیکول‌های در حال رشد	۷/۴۴ ± ۰/۲۹۴۸۴۵	۱۵/۶ ± ۰/۱۸۰۳۹۵	۱۵/۴۸ ± ۰/۲۵۷۱۴
تعداد فولیکول‌های گراآف	۶/۵۶ ± ۰/۲۲۴۲۰۲	۹/۲۸ ± ۰/۶۰۶۹۶	۹/۱۶ ± ۰/۶۳۶۸۶۷
تعداد فولیکول‌های آترتیک	۳/۲ ± ۰/۲	۷/۱۲ ± ۰/۳۵۲۷۰۴	۷/۳۶ ± ۰/۴۶۵۰۴۵
وزن تخمدان (گرم)	۰/۰۴۱۲۱۷ ± ۰/۰۰۲۳۳	۰/۰۴۹۱۶۷ ± ۰/۰۰۳۹۶۲	۰/۰۵۲۵ ± ۰/۰۰۳۸۱۹
قطر تخمدان (میلی متر)	۵۱۶ ± ۱۶/۴۶۵۴۵	۶۸۵ ± ۳۱/۰۴۶۵۶	۶۸۰/۴۴۴۴ ± ۳۸/۲۵۹۰۳
قطر لایه گرانولوزا (میلی متر)	۱۵/۸۸ ± ۰/۲۲۲۱۱	۱۹/۵۲ ± ۰/۵۱۳۵۵	۱۹/۶ ± ۰/۶۴۸۰۷۴

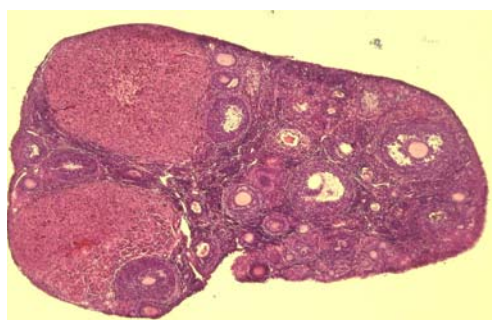
به علاوه در برخی از نمونه‌های تجربی، بی‌نظمی در ایجاد لایه گرانولوزا (شکل ۲) و رها شدن اووسیت در حفره فولیکولی مشاهده می شود (شکل ۳).



شکل ۲: فتومیکروگراف: فولیکول گراآف گروه تجربی که لایه سلول‌های گرانولوزای آن کم تخریب شده

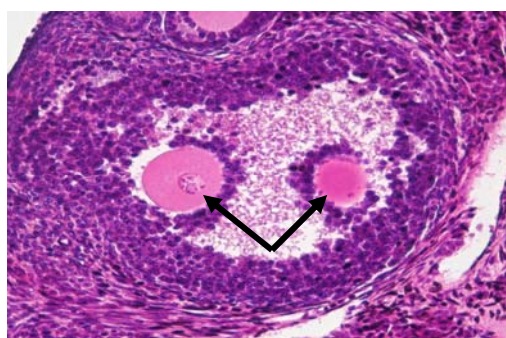


الف

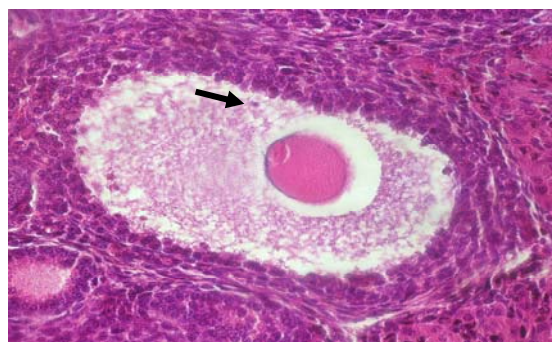


ب

شکل ۴: فتومیکروگراف از یک تخمدان گروه کنترل (شکل الف) و یک تخمدان گروه تجربی (شکل ب). به قطر تخمدان در بیمار تجربی و گروه کنترل توجه شود



شکل ۵: فتومیکروگراف: حضور غیرطبیعی دو اووسیت در یک فولیکول گراف سنشش هورمونی نیز نشان می‌دهد که میزان هورمون پروژسترون در گروه‌های تجربی نابالغ و بالغ در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معناداری کاهش یافته که این کاهش در گروه تجربی نابالغ چشم‌گیرتر بوده است (نمودار).



شکل ۳: فتومیکروگراف: فولیکول گراف گروه تجربی که اووسیت در حفره فولیکولی رها شده

در گروه تجربی بالغ، مقایسه نتایج به دست آمده با گروه کنترل نشان دهنده این است که تعداد جسم زرد، تعداد فولیکول‌های در حال رشد، تعداد فولیکول‌های گراف، تعداد فولیکول‌های آترتیک، قطر تخمدان، قطر لایه گرانولوزا و مقدار هورمون پروژسترون در سرم خون کاهش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهند. اما وزن تخمدان، تعداد فولیکول‌های بدوی و تعداد فولیکول‌های اولیه نسبت به گروه کنترل کاهش دارند ولی این کاهش در $Pvalue < 0.05$ معنادار نیست. به علاوه، در برخی از نمونه‌های تجربی، کوچک شدن تخمدان (شکل ۴ - الف) در مقایسه با گروه کنترل (شکل ۴ - ب) و حضور غیرطبیعی دو اووسیت در یک فولیکول، بر روی مقاطع بافتی مشاهده گردید (شکل ۵).

جدول ۲: تحلیل آماری دسته بالغ (X: Mean, SE: Std. Error)

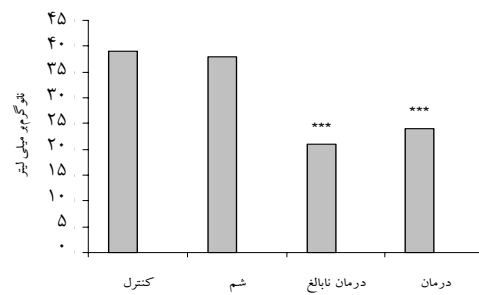
دسته بالغ	گروه تجربی (X ± SE)	گروه شم (X ± SE)	گروه کنترل (X ± SE)
تعداد جسم زرد	۳/۰۴ ± ۰/۳۸۵۰۵۴	۷/۱۸ ± ۰/۵۷۱۵۴۸	۷/۸۸ ± ۰/۶۴۶۳۲۳
تعداد فولیکول‌های بدوی	۱/۷۶ ± ۰/۱۴۴۶۸۴	۲ ± ۰/۱۵۲۷۵۳	۱/۹۶ ± ۰/۱۹۵۶۱۹
تعداد فولیکول‌های اولیه	۲/۲۸ ± ۰/۱۸۷۲۶۱	۲/۴۴ ± ۰/۲۳۸۶۰۷	۲/۴ ± ۰/۲۷۰۸۰۱
تعداد فولیکول‌های در حال رشد	۷/۸ ± ۰/۳	۱۵/۶ ± ۰/۱۸۰۳۹۵	۱۵/۴۸ ± ۰/۲۵۷۱۴
تعداد فولیکول‌های گراف	۷/۵۲ ± ۰/۳۸۷۸۱۴	۹/۲۸ ± ۰/۶۰۶۹۶	۹/۱۶ ± ۰/۶۳۶۸۶۷
تعداد فولیکول‌های آترتیک	۳/۹۲ ± ۰/۲۷۰۳۰۸	۷/۱۲ ± ۰/۳۵۲۷۰۴	۷/۳۶ ± ۰/۴۶۵۰۴۵
وزن تخمدان (گرم)	۰/۰۴۶۵۸۳ ± ۰/۰۰۳۳۳۳	۰/۰۴۹۱۶۷ ± ۰/۰۰۳۹۶۲	۰/۰۵۲۵ ± ۰/۰۰۲۸۱۹
قطر تخمدان (میلی‌متر)	۵۹۷/۷۷۷۸ ± ۱۶/۱۰۸۸۱	۶۸۵ ± ۳۱/۰۴۶۵۶	۶۸۰/۴۴۴۴ ± ۸/۲۵۹۰۳
قطر لایه گرانولوزا (میلی‌متر)	۱۶/۰۴ ± ۰/۲۶۱۲۷۹	۱۹/۵۲ ± ۰/۵۱۳۵۵	۱۹/۶ ± ۰/۶۴۸۰۷۴

گیرنده استروژن، پروژسترون، مینرالوکورتیکوئید و گلوکوکورتیکوئید را نیز اشغال می‌کند.

اتصال استروئیدهای آنابولیک به گیرنده کورتیزول مانع تخریب عضلات می‌شود و بهبود عضله آسیب دیده را هم تسریع می‌کند. هرچند این امر در زمان مصرف دارو سودمند است، با توقف مصرف، این اثر معکوس می‌شود. برای مقابله با کم شدن اثر کورتیزول هنگام مصرف دارو، رسپتور کورتیزولی زیاد می‌شود، ولی بعد از توقف مصرف، این رسپتورهای زیاد کورتیزولی، کاتابولیسم و مصرف پروتئین را تسریع می‌کند^(۲۳و۲۲و۲۴).

استروئیدهای آنابولیکی گیرنده‌های آندروژنی را اشغال می‌کنند و موجب بروز پاسخ‌های فیدبک منفی به مغز می‌شوند و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد غیرفعال شده، هورمون‌های تحریک‌کننده تخمدان‌ها تولید و ترشح نمی‌شود. به همین دلیل نیز آثار پروژسترون و استروژن بر تخمدان که شامل مراحل مختلف تخمک‌گذاری و نگه‌داری و انسجام بافتی تخمدان است، دچار اختلال شده، تخمک‌گذاری به طور منظم انجام نمی‌شود. به‌ویژه در موش‌های نابالغ آثار ناهنجارزایی بیشتر بروز می‌کند و موجب کاهش و فقدان شکل‌گیری فولیکول‌های طبیعی و سالم می‌شود.

هورمون پروژسترون توسط تحریک LH از جسم زرد و سلول‌های پوششی داخلی تک که به سلول‌های بینابینی تبدیل شده و ترشح‌کننده فعال استروئید هستند، ترشح می‌شود. بنابراین، در این تحقیق کاهش مقدار هورمون پروژسترون با کم شدن تعداد جسم زرد، رابطه مستقیم دارد.



نمودار: مقایسه هورمون پروژسترون در گروه‌های کنترل، شم،

تجربی نابالغ و تجربی بالغ $Pvalue < 0.001$ ***

بحث

موضوع مورد مطالعه در این پژوهش، آثار داروهای آنالوگ تستوسترون است که ورزش‌کاران در سطح وسیع و دوزهای بالا مصرف می‌کنند. استروئیدهای آنابولیک-آندروژنیک سنتزی از جمله اکسی متولون در واقع همان کاری را می‌کنند که هورمون‌های آندروژنی بدن انجام می‌دهند. ولی این داروها فقط یکی از چندین وظیفه‌ای را که آندروژن‌های طبیعی بدن انجام می‌دهند به‌خوبی از خود بروز می‌دهند و آن هم اثر آنابولیکی است که با احتباس نیتروژن و تاثیر بر DNA سلول موجب سنتز پروتئین و رشد عضلات می‌شود^(۱۴و۱۳).

تمام بافت‌های بدن دارای گیرنده آندروژنی هستند. گیرنده آندروژنی اندام‌های تولید مثلی و غیر تولید مثلی یکی است و همه آندروژن‌ها، از جمله آندروژن‌های سنتزی را می‌پذیرد^(۱۵و۱۶و۱۷و۱۸).

مصرف دارو در دوزهای بالاتر از حد فیزیولوژیک، القاکنده مفیدی برای اندازه و قدرت ماهیچه است^(۱۹و۲۰و۲۱). ولی مصرف دارو در دوزهای بالاتر از حد فیزیولوژیک، علاوه بر گیرنده‌های آندروژنی، گیرنده‌های دیگری از جمله

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج بدست آمده، اکسی‌متولون باعث کاهش وزن و قطر تخمدان می‌شود؛ همچنین کاهش تعداد جسم زرد و فولیکول‌های اولیه و افزایش فولیکول-

های بدوی، کاهش فولیکول‌های در حال رشد، کاهش فولیکول‌گراآف، کاهش فولیکول‌های آنترتیک، کاهش قطر لایه گرانولوزا می‌شود.

References

1. Wright JE. Anabolic Steroids and Athletics. *Exercise Sport Sci. Rev* 1980 ; 8:149-202.
2. Shahidi NT. A Review of the Chemistry, Biological Action, and Clinical Applications of Anabolic-Androgenic Steroids. *Clin Ther* 2001; 23: 1355-1390.
3. World Antidoping Agency. 2002; Available at: URL: <http://www.wada-ama.com>. Accessed August 20, 2006.
4. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG. Biological Actions of Androgens. *Endocr Rev* 1987; 8: 1-28.
5. Karila T, Karjalainen M, Mantysaari M, Viitasalo M, Seppala T. Anabolic Androgenic Steroids Produce Dose-Dependent Increase in Left Ventricular Mass in Power Athletes, and this Effects is Potentiated by Concomitant Use of Growth Hormone. *Int J Sports Med* 2003; 24: 1-7.
6. K. Christiansen. Behavioural Effects of Androgen in Men and Women. *J. Endocr* 2001; 170: 39-48.
7. Collar ML, Hines M. Human behavioral sex differences: A role for gonadal hormones during early development. *psychological bulletin* 1995; 118: 55-107.
8. Masse R, Bi H, Just G. Studies on Anabolic Steroids 10 Synthesis and Identification of Acidic Urinary Metabolites of Oxymetholone in a Human. *Steroids* 1992; 57: 453-459.
9. Shahidi NT, Calantoff DV. The Role of Puberty in Red Cell Production in Hereditary Haemolytic Anemia. *Br. J Haematol.* 1969; 17: 335-342.
10. Fredrigue Z, Williem Den Besten, Bo Chen, Jerold E, Esther L. Control of Spermatogenesis in Mice by the Cyclin D-Dependent Kinase Inhibitors P18Ink42 and P19Ink4d. *Molecular and Cellular Boilogy* 2001; 21(9): 3244-3255.
11. William J, Zielinsky, John G. Vandenberg, Testosterone and competitive ability in male house mice, *Mus musculus*; laboratory and field studies. *Anim Behav* 1993; 45: 873-891.
12. Ann S Clark, Meg E. Blasberg and Erica M. Brandling-Bennett, Stanozolol, Oxymetholone and Testosterone Cypionate Effects on the Rat Estrous Cycle. *Physiology & Behaviour* 1998; 63(2): 287-295.
13. Wilson JD, Androgens In, Hardman JG, Limbird LE, eds. Goodman & Gilman's, The pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. New York: McGraw-Hill; 1996. p. 1441-1457.
14. Robert KMurray, Daryl K. Granner, Peter AMayes, Victor W. Rodwell. Harper's Biochemistry. 25th ed. Stanford: Lange Medical publisher; 2000. p. 1-12.
15. Basaria S, Wahlstrom JT, Dobs AS. Clinical Review 138: Anabolic-Androgenic Steroid Therapy in the Treatment of Chronic Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5108-5117.
16. Masse R, Bi H. Studies on Anabolic Steroids, GC/MS, Characterization of Unusual Seco Acidic Methabolites of Oxymetholone in Human Urin. *J steroid Biochem Mol Biol* 1992; 42: 222-242.
17. NIDA Research Report - Steroid abuse and addiction. NIH Publication No. 00-3721., 2000 April; 321-332.
18. Shahidi Nt. A Review of the Chemistry, Biological Action, and Clinical Application of Anabolic-Androgenic Steroids. *Clinical thera* 2001; 23(9): 1350-1390.
19. Giorgi A, Weatherby RP, Murphy PW. Muscular Strength, Body Composition and Health Responses to the Use of Testosterone Enanthate: a Double Blind Study. *J Sci Med Sport* 1999; 2: 341-355.
20. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The Effects of Supraphysiological Doses of Testosterone on Muscle Size and Strenght in Normal Men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7.
21. Alén M, Rahkila P. Reduced High-Density Lipoprotein-Cholesterol in Power Athletes: Use of Male Sex Hormone Derivates, an Atherogenic Factor. *Int J Sports Med* 1984; 5: 341-342.
22. NIDA Research Monograph Series 102. Anabolic Steroid Abuse. Lin GC, Erinoff L Eds. National Institute on Drug Abuse, Rockville. 1990; 415-430
23. Janne OA, Palvimo J, Kallio P, et al. Androgen Receptor and Mechanism of Androgen Action. *Ann Med* 1993; 25: 83-89.