

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی ساختار، عملکرد و زیان‌های جانبی

نگار کازری، سید محمد هادی علوی*

دانشکده زیست‌شناسی، دانشکده‌گان علوم، دانشگاه تهران، تهران، ایران
hadi.alavi@ut.ac.ir

نامه علوم پایه شماره ۱۶، پاییز و زمستان ۱۴۰۴

چکیده

پس از جداسازی و کشف ساختار شیمیایی تستوسترون در ۱۹۳۵، ترکیب‌های فراوانی از این هورمون از جمله استروئیدهای آنابولیک آندروژنی ساخته شدند. تغییر ساختاری در تستوسترون، خواص آنابولیک آن را افزایش داده که با ساخت پروتئین مرتبط است. ویژگی آنابولیکی استروئیدهای آنابولیک آندروژنی سبب استفاده گسترده از آن‌ها در پزشکی برای درمان بیماری‌هایی مانند کم‌خونی، بیماری‌های مزمن کلیوی و پوکی استخوان شده‌است. علاوه بر ارزش درمانی، سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک در جوانان، ورزشکاران و بدنسازان به منظور افزایش قدرت بدنی، عضله‌سازی و زیبایی، به‌طور گسترده رایج است. همانند آندروژن‌های درون‌زاد، عملکرد استروئیدهای آنابولیکی بواسطه گیرنده آندروژن است. با توجه به بیان گسترده گیرنده آندروژن در بافت‌ها و اندام‌های گوناگون بدن، سوءاستفاده از این داروها با ایجاد زیان‌های جانبی همراه است. شدت این زیان‌ها به نوع و غلظت دارو، زمان مصرف و جنسیت فرد سوءاستفاده‌کننده بستگی داشته و ممکن است اندام‌های حیاتی بدن از جمله مغز و قلب را شامل شود. این مقاله مروری به تاریخچه کشف، ساختار، عملکرد و زیان‌های جانبی ناشی از سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی بر دستگاه‌های مختلف بدن پرداخته است.

واژگان کلیدی: تستوسترون، دی‌هیدروتستوسترون، استرادیول، نابروری، دوپینگ

مقدمه

ساخت پروتئین‌ها و خصوصیات ثانویه جنسی مرتبط می‌باشد. پس از جداسازی و تولید تستوسترون، مشتقات فراوانی از آن ساخته شده که شامل استروئیدهای آنابولیک آندروژنی^۱ است که ویژگی آنابولیک بیشتری را نسبت به تستوسترون از خود نشان می‌دهند؛ این ویژگی در ارتباط با ساخت پروتئین و عضله‌سازی است (۵). فعالیت آنابولیکی تستوسترون و ترکیب‌های مشتق‌شده از آن، سبب افزایش حجم عضله و قدرت بدنی می‌شود که این موضوع همراه با اثرهای تحریکی آندروژن‌ها بر مغز و ایجاد احساس سرخوشی، افزایش خشونت و رفتارهای تهاجمی است (۶).

در دهه ۱۹۵۰ سوء مصرف استروئیدهای آنابولیک آندروژنی به‌طور گسترده در میان ورزشکاران و بدنسازان به منظور افزایش قدرت و زیبایی رواج یافت، بطوریکه در سال ۱۹۷۴، مصرف این مواد توسط کمیته پزشکی بین‌المللی المپیک ممنوع اعلام شد (۷). با این حال، مصرف استروئیدهای آنابولیک در طی سال‌های اخیر روبه افزایش بوده و مطابق گزارش سازمان جهانی مبارزه با دوپینگ^۲ در سال ۲۰۲۲، استروئیدهای آنابولیک با ۴۲٪ در صدر جدول ترکیباتی است که توسط ورزشکاران مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرد. به‌طور کلی ۳۶/۲٪ ورزشکاران ایرانی از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی سوءاستفاده می‌کنند که ورزشکاران مرد و بدنسازان درصد مصرف

آندروژن‌ها و استروژن‌ها تنظیم‌کننده‌های کلیدی تولیدمثل در جنس نر و ماده هستند که از پیش‌ماده کلسترول در مسیر استروئیدسازی تولید می‌شوند. در جنس نر آندروژن‌ها هورمون‌های استروئیدی ضروری برای عملکرد دستگاه تولیدمثلی هستند که بواسطه گیرنده آندروژن عمل می‌کنند. تستوسترون آندروژن اصلی در جنس نر بوده که در پاسخ به ترشح هورمون لوتئیناز^۱ از هیپوفیز، در سلول‌های لیدیگ بیضه تولید می‌شود. هورمون تستوسترون تکوین و تمایز جنس نر، تولید اسپرم و رفتارهای جنسی را کنترل می‌کند (۱). تستوسترون توسط آنزیم ۵ α -ردوکتاز^۲ به‌طور برگشت‌ناپذیر به دی‌هیدروتستوسترون^۳ تبدیل می‌شود که برای تکوین و عملکرد دستگاه تولیدمثلی جنس نر ضروری است (۲). در جنس ماده، استرادیول هورمون استروئیدی کلیدی است که با فعالیت آنزیم آروماتاز^۴ از تستوسترون در مسیر استروئیدسازی تولید می‌شود. استرادیول در بروز ویژگی‌های ظاهری جنس ماده، تنظیم چرخه تولیدمثل و تخمک‌گذاری نقش دارد (۳). در جنس نر نیز، استرادیول برای تکوین و عملکرد دستگاه تولیدمثل ضروری بوده و در خودنوازی^۵ سلول‌های بنیادی جنسی و بلوغ سلول‌های جنسی نقش دارد (۴).

تستوسترون دارای ویژگی‌های آنابولیک و آندروژنی است که با

1. Luteinizing hormone, LH
2. 5 α -reductase
3. Dihydrotestosterone, DHT
4. Aromatase

5. Self-renewal
6. Anabolic androgenic steroid, AAS
7. World Anti-Doping Agency, WADA
Strychnine

بیشتری را به خود اختصاص می‌دهند (۸).

عملکرد استروئیدهای آنابولیک بواسطه گیرنده آندروژن است که با توجه به پراکنش فراوان این گیرنده در بدن، سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی می‌تواند بسیاری از اندام‌ها و دستگاه‌های بدن را درگیر کند. این زیان‌ها به نوع و غلظت دارو، زمان مصرف و جنسیت فرد سوءمصرف‌کننده بستگی دارد (۹).

با توجه به گسترش سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی در میان ورزشکاران و افراد غیرورزشکار به‌منظور عضله‌سازی، افزایش توان فیزیکی بدن و جنبه‌های زیبایی مقاله حاضر به توصیف تاریخچه مختصری از کشف و سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیکی، ساختار و شیوه عملکرد آنها می‌پردازد. در پایان مقاله نیز، زیان‌های جانبی و ناخواسته این داروها بر دستگاه‌ها و بافت‌های حیاتی بدن جهت آگاهی‌بخشی بیشتر آورده شده‌است.

تاریخچه کشف، توصیف و سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی

استفاده دارویی از ترکیب‌های فعال برای بهبود فعالیت‌های کاری و ورزشی به قرن‌ها پیش بازمی‌گردد، اما با معرفی استروئیدهای آنابولیک آندروژنی این استفاده افزایش یافت. مفهوم اولیه دوپینگ به قرن‌ها پیش از میلاد مسیح بازمی‌گردد، زمانی که ورزشکاران یونانی با توجه به رشته ورزشی خود نوع خاصی از گوشت یا نان آغشته به تریاک، قارچ و استریکنین^۱ را در رژیم غذایی خود مصرف می‌کردند. همچنین جویدن برگ کوکا پیش از کارهای فیزیکی سنگین یا مصرف قارچ‌های موسکارین توسط سربازان پیش از جنگ گزارش شده‌است (۱۰). در دهه ۱۸۷۰ پزشکی با نام Charles Edouard Brown-Séquard مجموعه آزمایش‌هایی انجام داد که در آن‌ها عصاره بیضه خوکچه هندی جوان را به سگ پیر تزریق می‌کرد تا اثر جوان‌سازی را بررسی کند. اگرچه فقط یکی از این آزمایش‌ها تا حدی موفقیت‌آمیز بود. در نهایت، این پزشک ۷۲ ساله شش غلظت از فرآورده بیضه سگ و خوکچه هندی را به مدت دو هفته به صورت زیرپوستی به خود تزریق کرد و افزایش توان بدنی و اثرات جوان‌ساز آن را گزارش داد (۱۱).

کلمه دوپینگ اولین بار در سال ۱۸۸۹ در لغت‌نامه زبان انگلیسی اشاره شد که در ابتدا توصیف‌کننده دارویی حاوی تریاک به نام "Dope" بود که در مسابقات اسبدوانی در ورزش‌های چمنی به اسب‌ها داده می‌شد. واژه "DOPE" یا "DOOP" به نوشیدنی تهیه شده از انگور، مورد استفاده به عنوان محرک در طول مبارزه‌ها و مراسم مذهبی، اطلاق می‌شد؛ بعدها این مفهوم گسترش پیدا کرد و شامل سایر نوشیدنی‌های محرک نیز شد. در سال ۱۸۸۹ این اصطلاح به طور رسمی وارد لغت‌نامه انگلیسی شد و به طور ویژه

به تزریق غیرقانونی مواد به اسب‌های مسابقه اشاره داشت. در طول جنگ جهانی دوم نیز برای مقابله با خستگی و افزایش هوشیاری سربازان از آمفتامین استفاده می‌شد (۱۰) (۱۲).

تستوسترون اولین بار در سال ۱۹۳۵ توسط شیمی‌دان‌های آلمانی و هلندی با نام‌های Laquer، David، Dingemanse و Freud جداسازی شد. کمی پس از آن در همان سال، Butenandt و Hanisch، Ružička و Wettstein روش‌های تولید تستوسترون را به ترتیب در آلمان و سوئیس ارائه کردند. Butenandt و Ružička در سال ۱۹۳۹ جایزه نوبل شیمی را برای اکتشافات خود در زمینه جداسازی و ارائه روش ساخت تستوسترون دریافت کردند. جداسازی و تولید تستوسترون، با تولید تعداد زیادی از مشتقات آن از جمله استروئیدهای آنابولیک آندروژنی دنبال شد که در سال ۱۹۴۰ توصیف شدند. تا سال ۱۹۵۶ بیش از ۲۰۰ نوع استروئید آنابولیک معرفی شدند. همزمان، کاربردهای پزشکی استروئیدهای آنابولیک در دهه ۱۹۴۰ گزارش شد که برای درمان بیماری‌ها و اختلال‌هایی نظیر کم‌کاری غدد جنسی، کم‌خونی و پوکی استخوان مورد استفاده قرار می‌گرفتند (۱۳).

اگرچه اثر آنابولیک این استروئیدها توسط Kochakian در سال ۱۹۳۷ نشان داده شد، ولی استفاده از این داروها برای اهداف ورزشی و افزایش حجم عضله در دهه‌های بعد اتفاق افتاد. اولین استفاده مستند از استروئیدهای آنابولیک در ورزش، در سال ۱۹۵۲ توسط یک قایقران آلمانی به منظور افزایش قدرت بدنی و پایداری در انجام تمرین‌های سخت ورزشی و یک وزنه‌بردار روسی در سال ۱۹۵۴ با هدف افزایش توان بدنی در مسابقات قهرمانی وین ثبت شد. مصرف این داروها به سرعت در میان ورزشکاران گسترش پیدا کرد به طوری که جامعه بدن‌سازان آمریکایی در دهه ۱۹۶۰-۱۹۵۰ شروع به سوءاستفاده از این داروها کردند (۱۴).

در دهه ۱۹۶۰، سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک برای بهبود عملکرد فیزیکی و عضله‌سازی بین ورزشکاران حرفه‌ای و غیرحرفه‌ای افزایش یافت. از دهه ۱۹۸۰ استفاده از استروئیدهای آنابولیک عمومیت پیدا کرد و فقط مختص به ورزشکاران نبود و در سال ۱۹۸۸ اولین مدال المپیک از Ben Johnson ورزشکار دوی ۱۰۰ متر به دلیل استفاده از استانوزولول که از انواع استروئیدهای آنابولیکی است پس گرفته شد (۱۱).

تشخیص سوءمصرف داروها در ورزش برای اولین بار توسط کمیته بین‌المللی المپیک^۲ در دهه ۱۹۶۰ صورت گرفت و در سال ۱۹۶۴ ممنوعیت دوپینگ برای ورزشکاران اعلام شد، سپس در المپیک مونیخ در سال ۱۹۷۲ آزمایش‌های ضد دوپینگ انجام شد. کمیته بین‌المللی پزشکی المپیک مصرف استروئیدهای آنابولیک را در سال ۱۹۷۴ به طور رسمی ممنوع اعلام کرد و در سال ۱۹۸۳ روش

کارآمد برای شناسایی تستوسترون‌های خارجی با آزمایش ادرار و سنجش نسبت مقدار تستوسترون به مقدار اپی‌تستوسترون ارائه گردید. در ابتدا کمیته بین‌المللی المپیک و با پایه‌گذاری سازمان

جهانی مبارزه با دوپینگ در سال ۱۹۹۹، این سازمان مسئول ارائه مواد ممنوعه در زمینه دوپینگ است که لیست این مواد به‌طور سالانه به‌روز می‌شود (۱۲) (شکل ۱).



©Negar Kazori

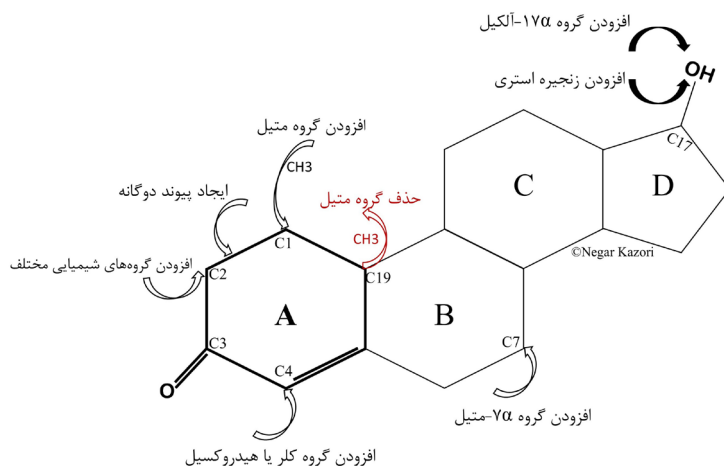
اکنون

سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی به عنوان مشکل جهانی شناخته شده است که ده‌ها میلیون نفر شامل ورزشکاران و اغلب افراد غیرورزشکار را دربرمی‌گیرد.

شکل ۱. تاریخچه کشف ساختار شیمیایی تستوسترون و ساخت استروئیدهای آنابولیک آندروژنی

ساختار استروئیدهای آنابولیک آندروژنی

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی، آنالوگ‌های شیمیایی و ساختاری تستوسترون هستند که به منظور افزایش ویژگی‌های آنابولیکی تستوسترون نسبت به خواص آندروژنی آن طراحی شده‌اند. به همین سبب استفاده نادرست از استروئیدهای آنابولیک به منظور بهبود و افزایش عملکرد ورزشی و زیبایی در ورزشکاران مشاهده می‌شود. تغییرهای ساختاری تستوسترون که باعث افزایش ویژگی‌های آنابولیک آن می‌شود، اغلب در ساختار حلقه‌ی A



شکل ۲. تغییرات ساختاری تستوسترون برای تولید استروئیدهای آنابولیک آندروژنی. استروئیدهای آنابولیک آندروژنی آنالوگ‌های ساختاری هورمون تستوسترون هستند. این استروئیدها در مقایسه با تستوسترون ویژگی آنابولیک بیشتری داشته که با تغییرات ساختاری در این هورمون تولید می‌شوند. تغییرات ساختاری که در حلقه‌های کربنی A، B و C تستوسترون اتفاق می‌افتد سبب متابولیسم آهسته دارو، افزایش تمایل به گیرنده آندروژن، مقاومت در برابر آنزیم آروماتاز و کاهش اتصال متابولیت‌های حاصل از اثر آنزیم ۵α-ردوکتاز به گیرنده آندروژن می‌شود.

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی می‌توانند به شکل خوراکی یا تزریقی مورد استفاده قرار گیرند. اکسی متولون^۱، اگزاندرون^۲، فلوکسی مسترون^۳، مسترون^۴ و اتیل استرنول^۵ از رایج‌ترین استروئیدهای آنابولیک خوراکی و ناندرون^۶، استانوزولول^۷، بولدنون^۸، ترنبولون^۹ و تستوسترون پروپیونات^{۱۰} جزو شایع‌ترین استروئیدهای آنابولیک تزریقی هستند. استانوزولول نیز هم به شیوه خوراکی و هم تزریقی قابل استفاده است (۱۸). ساختار استروئیدهای آنابولیکی خوراکی باید به صورتی باشد که تحت اثر عبور اول^{۱۱} قرار نگرفته تا غیرفعال نشوند. از سوی دیگر، استروئیدهای آنابولیکی تزریقی پس از ورود به گردش خون با استراهای خون وارد واکنش می‌شوند تا به ترکیب‌های فعال تبدیل شوند، زمان فعالیت این ترکیب‌ها وابسته به نرخ جذب در محل تزریق می‌باشد و به‌طور کلی هرچه طول زنجیره استری بلندتر باشد، ترکیب‌ها آهسته‌تر وارد گردش خون شده، پس زمان عملکرد طولانی‌تر خواهد بود (۱۹).

تستوسترون به سرعت در کبد تجزیه می‌شود. برای پایداری و جلوگیری از تجزیه آن، بیش از هزار ترکیب مشتق شده از آن تولید شده است که در سه گروه دسته‌بندی می‌شوند. گروه یک شامل استروئیدهایی است که به کربن شماره ۱۷ تستوسترون گروه استر افزوده شده است که در چربی حلالیت زیادی دارند و به شکل داخل عضلانی استفاده می‌شوند. گروه دو شامل استروئیدهایی است که کربن شماره ۱۹ تستوسترون گروه متیل خود را از دست داده و ممکن است به کربن شماره ۱۷ نیز گروه استر افزوده شده باشد. استروئیدهای آنابولیک گروه سه دارای گروه الکیل در حلقه A، B یا C در ساختمان اصلی هورمون تستوسترون هستند که گروه الکیل بیش‌تر در کربن شماره ۱۷ اضافه می‌شود؛ این استروئیدها در برابر تجزیه کبدی پایدار بوده و به شکل خوراکی استفاده می‌شوند. گروه دو و سه استروئیدهای آنابولیکی به دلیل مصرف خوراکی سمیت کبدی ایجاد می‌کنند (۱۶) (۱۷).

1. Oxymetholone
2. Oxandrolone
3. Fluoxymesterone
4. Mesterolone
5. Ethylestrenol
6. Nandrolone decanoate

7. Stanozolol
8. Boldenone
9. Trenbolone
10. Testosterone propionate
11. First pass effect

در نتیجه کاهش شکست پروتئین‌ها، و با افزایش هورمون رشد و فاکتور رشد شبه‌انسولینی^۳ تولید شده در کبد، عضله‌سازی و تولید پروتئین اتفاق می‌افتد (۲۳).

تمام استروئیدهای آنابولیک با تمایل^۴ متفاوت به گیرنده آندروژن متصل می‌شوند. زمانی که از غلظت‌های بالاتر از سطح فیزیولوژیک دارو استفاده شده باشد و تمامی گیرنده‌های آندروژن اشباع باشند، اثر فرعی ایجاد می‌شود. این اثرهای فرعی شامل اتصال دارو به گیرنده کورتیزول و ممانعت از اثر فروگشت^۵ هورمون کورتیزول، تولید استرادیول از استروئید تزریق شده و عملکرد بواسطه گیرنده استروژن می‌باشند. استرون و استرادیول تولید شده بر مغز، تمایز جنسی، افزایش توده عضلانی و استخوان، بلوغ و عملکرد جنسی تاثیر می‌گذارد (۱۲). غلظت‌های بالا استروئیدهای آنابولیک ممکن است اثر ضد استروژن داشته باشد بطوریکه سبب کاهش بیان گیرنده آندروژن شده و استروئید آنابولیک برای اتصال به گیرنده استروژن با استروژن درون‌زاد وارد رقابت می‌شود (۵). در شرایط طبیعی، تستوسترون با اتصال به گیرنده آندروژن سبب اشباع گیرنده شده و برخی از نتایج استفاده از استروئیدهای آنابولیک ممکن است بواسطه یک یا چند سازوکار دیگر باشد (۲۰).

سازوکار عمل استروئیدهای آنابولیک شامل تنظیم بیان گیرنده آندروژن از راه مسیرهای داخل سلولی، اتصال به گیرنده آندروژن و برهم‌کنش با فعال‌کننده‌ها و مهارکننده‌های رونویسی، همچنین تداخل با گیرنده گلوکوکورتیکوئید و ایجاد خصوصیت ضد فروگشتی می‌باشد (۲۴). استروئیدهای آنابولیک با رقابت با گلوکوکورتیکوئیدها برای اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئید سبب جلوگیری از شکست پروتئین‌ها در عضله شده که این موضوع معمولاً در ورزش‌های سنگین اتفاق می‌افتد. تستوسترون با اتصال به گیرنده آندروژن سبب افزایش ترشح هورمون رشد و تولید فاکتور رشد شبه‌انسولینی از کبد می‌شود. هورمون رشد با اثرهای آنابولیک و تولید پروتئین و فاکتور رشد شبه‌انسولینی سبب ایجاد سلول‌های عضلانی جدید می‌شود. همچنین استروئیدهای آنابولیک با اثر بر استئوبلاست‌ها باعث تکثیر و تمایز آن‌ها شده و باعث رشد می‌شود (۲۵).

زیان‌های جانبی سوءاستعمال استروئیدهای آنابولیک آندروژنی

زیان‌های جانبی استروئیدهای آنابولیکی به دلیل پراکنش گسترده گیرنده آندروژن در بسیاری از بافت‌ها، اندام‌ها و عملکرد بدن مشاهده می‌شود. تولید گونه‌های فعال اکسیژن و ایجاد استرس اکسیداتیو، آسیب به ماده ژنتیکی، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده^۶ و تغییر در تولید پروتئین‌ها از سازوکارهای رایج آسیب‌های ناشی از سوءاستفاده استروئیدهای آنابولیک آندروژنی هستند که می‌تواند

ویژگی آنابولیکی این داروها سبب استفاده گسترده از آن‌ها برای اهداف درمانی شده‌است. درمان بیماری‌های مزمن کلیوی، پوکی استخوان، بیماری‌های مرتبط با تعادل منفی نیتروژن از جمله کاربردهای استروئیدهای آنابولیک آندروژنی در زمینه پزشکی و درمان است (۲۰).

عملکرد استروئیدهای آنابولیک آندروژنی

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی به دلیل افزایش قدرت بدنی و عضله‌سازی از راه تولید پروتئین و کاهش چربی بدن مورد توجه بدن‌سازان، ورزشکاران حرفه‌ای و غیرحرفه‌ای هستند. همچنین احساس خستگی ناشی از تمرین‌های سخت و فشرده ورزشی را کم کرده و زمان بازگشت به تمرین را تسریع می‌کنند (۲۱). استروئیدهای آنابولیکی از نظر عملکرد مشابه هورمون تستوسترون هستند و سبب افزایش توان ورزشی، کاهش چربی بدن و افزایش رشد عضله می‌شوند. تستوسترون و ترکیب‌های مشتق‌شده از آن با اثرهای آندروژنی و آنابولیکی، بافت‌های تولیدمثلی و غیرتولیدمثلی را هدف قرار می‌دهند. عملکرد استروئیدهای آنابولیک آندروژنی وابسته به گیرنده آندروژن پراکنده در بافت‌ها است. دارو می‌تواند به‌طور مستقیم به گیرنده آندروژن متصل شود یا پس از اثر آنزیم ۵ α -ردوکتاز و تولید دی‌هیدروتستوسترون به گیرنده متصل شود (۲۰). اثرهای آندروژنی در ارتباط با رشد دستگاه تولیدمثل جنس نر و تکوین ویژگی‌های جنسی نر است در حالی که اثرهای آنابولیکی باعث تعادل مثبت نیتروژن و پروتئین‌سازی می‌شود (۱۸).

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی در بیشتر اوقات به‌شکل گروهی^۱ یا هرمی^۲ مورد سوءاستفاده قرار می‌گیرند. در شکل گروهی از دو یا بیش از دو استروئیدهای آنابولیکی به‌طور باهم یا خوراکی-تزریقی استفاده می‌شود در حالی که در شیوه هرمی در ابتدا از غلظت پایین دارو استفاده می‌شود و به تدریج غلظت دارو در مدت ۱۲-۶ هفته افزایش می‌یابد و در ادامه دارو از غلظت بالا به غلظت صفر کاهش می‌یابد. سوءاستفاده‌گرها معتقدند که شیوه هرمی سبب تنظیم بدن با غلظت بالا دارو شده و در ادامه فرصتی را برای بازگرداندن دستگاه هورمونی بدن به حالت ابتدایی خود فراهم می‌کند (۱۶).

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی با ایجاد تعادل مثبت نیتروژن سبب تولید پروتئین و کاهش دفع آن و در نتیجه عضله‌سازی می‌شوند. همچنین پروتئین‌سازی در سلول‌های عضله اسکلتی که نتیجه اتصال استروئید آنابولیکی به گیرنده آندروژن، انتقال و اتصال به کروماتین، رونویسی و تحریک تولید RNA پیام‌رسان، ترجمه و تولید پروتئین است (۲۲). از سوی دیگر، این استروئیدها با اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئیدها باعث برداشته شدن اثر مهارگری گلوکوکورتیکوئید بر محور هورمونی کنترل‌کننده رشد شده،

1. Stacking
2. Pyramiding
3. Insulin-like growth factor

4. Receptor binding affinity
5. Catabolic effect
6. Apoptosis

منجر به اثرهای جدی، غیرقابل جبران و آسیب به اندام شود (۱۸) (شکل ۳).

دستگاه عصبی و خلق و خو

استروئیدهای آنابولیک آندروژنی با اثرگذاری در تولید، تجزیه و متابولیسم انتقال‌دهنده‌های عصبی، ایجاد استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده باعث آسیب‌های مغزی و تغییر خلق‌و‌خو می‌شوند که این زیان‌ها شامل زوال و آسیب‌های عصبی، کاهش عملکردهای شناختی و اشکال در یادگیری و حافظه است. اثرهای مخرب مرتبط با خلق‌و‌خو و رفتار شامل اختلال‌های روانی، نوسان خلق و خو، رفتارهای تهاجمی و پرخاشگری، افسردگی، اختلال‌های وابستگی و اعتیاد است (۲۱).

اختلال در عملکرد تنظیمی میکروRNAها ممکن است در آسیب‌های مغزی مرتبط با استروئیدهای آنابولیک نقش داشته باشد. همچنین آسیب‌های مغزی با توجه به ارتباط میان استرس اکسیداتیو و مسیر پیام‌رسانی NF-Kb به ویژه در نواحی هیپوکامپ، جسم مخطط و قشر پیشانی متصور است. استروئیدهای آنابولیکی در غلظت‌های بالا سبب رهایی کورتیکوتروفین‌ها در اثر مهار بیشتر سلول‌های عصبی رهاکننده گابا از آمیگدال مرکزی به نوار انتهایی^۱ و ایجاد رفتارهای شبه اضطرابی می‌شوند (۲۰).

تصوربرداری عصبی نشان‌دهنده ماده خاکستری کوچک‌تر، حجم پوتامن کمتر و لایه قشری نازک‌تر در ورزشکارانی است که از استروئیدهای آنابولیکی سوءاستفاده می‌کنند. استفاده مزمن از استروئیدهای آنابولیکی سبب تغییر در بیان انتقال‌دهنده‌های عصبی کنترل‌کننده خشم و پرخاشگری می‌شود (۲۰). استفاده طولانی‌مدت از استروئیدهای آنابولیک بر مسیرهای عصبی دوپامین، سرتونین و اویپوئیدها اثر گذاشته و در افراد سوءاستفاده‌گر از این داروهای استروئیدی احتمال وابستگی و اعتیاد به سایر داروها و الکل بیشتر است (۲۷)(۲۸).

دستگاه گردش خون

آسیب دستگاه قلبی-عروقی و تغییر شاخص‌های خونی جزء شایع‌ترین عوارض استفاده از استروئیدهای آنابولیکی می‌باشد. پژوهش‌های کلینیکی و آزمایشگاهی نشان‌دهنده افزایش فعالیت سیستم رنین-آنژیوتانسین-آلدوسترون در اثر سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی است. فعالیت بیش از اندازه این سیستم حیاتی کنترل‌کننده فشار خون، منجر به تغییر و اختلال در عملکرد دستگاه قلبی-عروقی می‌شود (۱۷).

استروئیدهای برون‌زاد^۲ با تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن (استرس اکسیداتیو) و فعالیت‌های متابولیک باعث ایجاد بیماری‌های ماهیچه قلب، ایجاد آسیب و تغییرهای غیرقابل بازگشت در لایه میوکارد قلب نظیر هایپرتروفی^۳ بطن چپ، ضربان قلب متغیر^۴، حمله قلبی و سکتة می‌شوند (۱۷). علاوه بر این، فرآیند التهاب نیز ممکن است در ایجاد آسیب‌های قلبی نقش داشته باشد. پژوهش‌های انسانی و حیوانی نشان‌دهنده اختلال در رپلاریزاسیون قلبی به دنبال سوءاستفاده از تستوسترون است. سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیکی شانس زیان‌های جبران‌ناپذیر در دستگاه گردش خون نظیر ایست قلبی و مرگ ناگهانی را بالا می‌برد. سکتة قلبی، تغییرهای ساختاری و اشکال در رپلاریزاسیون قلبی از سازکارهای پیش‌فرض برای این موضوع است (۱۶).

آسیب‌های رگی، کاهش لیپوپروتئین با چگالی بالا^۵، افزایش لیپوپروتئین با چگالی پایین^۶ در نتیجه کاهش نسبت لیپوپروتئین با چگالی بالا به لیپوپروتئین با چگالی پایین باعث افزایش خطر گرفتگی شریان‌ها و بیماری‌های قلبی می‌شود (۹). پیش از معرفی اریتروپویتین نو ترکیب انسانی از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی برای درمان کم‌خونی استفاده می‌شد. استروئیدهای آنابولیکی با افزایش تولید اریتروپویتین کلیوی و افزایش تمایز سلول‌های بنیادی خون‌ساز سبب افزایش تعداد گلبول‌های قرمز و در نتیجه افزایش هموگلوبین و هماتوکریت خون می‌شود (۲۶). افزایش فشار خون، افزایش تعداد گلبول‌های سفید، افزایش تعداد پلاکت‌ها و ایجاد اختلال در انعقاد خون از پیامدهای سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیکی هستند (۱۶).

دستگاه گوارش

دستگاه گوارش و بخصوص کبد نیز با مصرف استروئیدهای آنابولیک آندروژنی آسیب می‌بینند. افزایش آنزیم‌های آلکالین فسفاتاز^۷، اسپاراتات آمینوترانسفراز^۸، آلانین آمینوترانسفراز^۹ و لاکتات دهیدروژناز^{۱۰} کبد، سمیت کبدی ناشی از استرس اکسیداتیو، تومورهای خوش‌خیم و بدخیم کبد از رایج‌ترین زیان‌های جانبی استروئیدهای آنابولیک در ورزشکاران است (۱۸). سوءاستفاده از ناندربولون دکانوات به مدت پنج هفته سبب افزایش نشانگرهای مرگ سلولی در پلاسما، افزایش رسوب کلاژن در پارانشیم کبدی، فضای پورت و سیاهرگ مرکز لوبولی شده‌است. رسوب کلاژن ممکن است در اثر افزایش تعداد و فعالیت سلول‌های کوپفر باشد که این خود موجب تولید سیتوکین‌های التهابی مرتبط با فیبروز کبدی می‌شود. سنگ کیسه صفرا، درد معده، اسهال و استفراغ از جمله شایع‌ترین عوارض مصرف این داروها هستند (۲۰).

1. Stria terminalis
2. Exogenous steroids
3. Hypertrophy
4. Arrhythmia
5. High Density Lipoprotein (HDL)

6. Low Density Lipoprotein (LDL)
7. Alkaline phosphatase
8. Aspartate aminotransferase
9. Alanine aminotransferase
10. Lactate dehydrogenase

دستگاه ادراری

مصرف استروئیدهای آنابولیک بر سلامت کلیه‌ها و دستگاه ادراری نیز اثر می‌گذارد. فعال شدن گیرنده آندروژن در بافت کلیه منجر به رشد سلولی و هایپرتروفی کلیه می‌شود. در موش‌های کوچک آزمایشگاهی، ناندرولون دکانوات سبب هایپرتروفی لوله پیچ‌خورده نزدیک و دور شد. علاوه بر این، تستوسترون و ناندرولون دکانوات با فعال کردن گیرنده آندروژن در ایجاد فیبروز کلیوی نیز نقش داشتند (۲۰). سوءاستفاده طولانی‌مدت از استروئیدهای آنابولیک با ایجاد استرس اکسیداتیو، افزایش لیپید پراکسیدازها و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سبب آسیب بافتی شده‌اند. سه ماه پس از تزریق داخل عضلانی آندروژن‌ها تغییرهای بافتی نظیر آتروفی گلوبمرول، از بین رفتن بافت پوششی لوله پیچ‌خورده نزدیک، افزایش ضخامت تیغه پایه در لوله پیچ‌خورده دور و مرگ سلولی در کلیه مشاهده شد. افزایش مقدار کراتینین در سرم در نتیجه افزایش حجم توده عضلانی، افزایش اوریک‌اسید و نیتروژن اوره خون، تولید سنگ کلیه، آسیب حاد کلیه^۱ و دفع غیرطبیعی ادرار از دیگر زبان‌های سوءاستفاده از این داروها هستند (۱۸).

دستگاه حرکتی و پوست

استروئیدهای آنابولیک با اتصال به گیرنده آندروژن سبب کاهش بیان مایوستاتین^۲ و تمایز سلول‌های بنیادی چندتوان به رده عضلانی می‌شود. این سازوکارها با افزایش تولید پروتئین و کاهش تخریب آن و با ایجاد سلول‌های عضلانی جدید و افزایش تعداد هسته سلول‌های عضله اسکلتی منجر به افزایش حجم عضله، قدرت بدنی و توان ورزشی شده است. غلظت‌های بالاتر از سطح فیزیولوژیک استروئیدهای آنابولیک باعث کاهش فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز^۳ شده که این می‌تواند ذخیره فاکتور رشد رگی در فضای سلولی را کم کند. با کاهش فاکتور رشد رگی، رگ‌زایی و بازسازی دچار اختلال شده و در نهایت سبب آسیب ماهیچه اسکلتی می‌شود. کوتاهی قامت در اثر بسته شدن صفحه رشد در نوجوانان، دردهای استخوانی، آسیب‌های زردپی از دیگر عوارض مصرف این استروئیدها هستند (۲۰).

ایجاد جوش در صورت^۴ در نتیجه تحریک آندروژنی غده‌های چربی پوست^۵، لکه‌های پوستی، پوست چرب و ریزش موقتی مو، الگوی ریزش مو مردانه و ایجاد موهای زائد در خانم‌ها از عوارض مصرف استروئیدهای آنابولیک بر پوست و مو است (۲۱).

دستگاه تولیدمثل

مصرف استروئیدهای آنابولیک آندروژنی سلامت تولیدمثلی و

باروری را نیز در زنان و مردان تهدید می‌کند. ناباروری، اختلال در تولید و ترشح هورمون‌های جنسی و تغییر میل جنسی از شایع‌ترین زبان‌های جانبی ویژه دستگاه تولیدمثل است.

سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیکی در زنان در ابتدا با ایجاد جوش صورت، بم شدن صدا و تغییر میل جنسی همراه است. به دلیل بیان گیرنده آندروژن و هایپرتروفی حنجره، بم شده صدا اتفاق می‌افتد. سوءاستفاده طولانی مدت نه تنها سبب اختلال در چرخه قاعدگی، عدم تخمک‌گذاری، تحلیل رحم و سینه شده بلکه می‌تواند سبب بروز ویژگی‌های مردانه نظیر الگوی ریزش مو مردانه، ایجاد موهای زائد شود که برخی از این اثرها غیرقابل بازگشت هستند (۲۱).

علاوه بر این مقدار زیاد استروئیدهای آنابولیکی در زنان سبب کاهش چربی بدن، رشد بیش از حد موهای بدن، ریزش موی سر و کچلی غیرقابل بازگشت می‌شود که این اختلال‌ها در نتیجه اشکال در محور هورمونی هیپوتالاموس-هیپوفیز-تخمندان است (۲۶).

در مردان سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیکی سبب کاهش ترشح و مقدار هورمون‌های هیپوفیزی لوتئیناز و محرک فولیکولی^۶ شده، در نتیجه تولید تستوسترون درون‌زاد در بیضه کاهش پیدا می‌کند، که در نهایت سبب کم‌کاری غدد جنسی^۷، نداشتن میل جنسی، تحلیل بیضه‌ها، کاهش تولید اسپرم، کاهش حرکت و سرعت اسپرم، تغییرهای کمی و کیفی در ماده منی می‌شود (۲۹). مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده در نتیجه استرس اکسیداتیو از دیگر عامل‌های موثر بر تعداد سلول‌های جنسی است. علاوه بر این، استروئیدهای آنابولیکی با آسیب به سلول‌های سرتولی ایجاد کننده سد خونی-بیضه‌ای، تولید اسپرم را مختل می‌کنند. استروئیدهای آنابولیک بر تعداد، قطر و ضخامت لوله‌های اسپرم‌ساز نیز اثر می‌گذارند (۲۴). هایپرتروفی و سرطان پروستات، اشکال در تخلیه مثانه از دیگر اثرهای مخرب مرتبط با دستگاه تولیدمثل جنس نر است. همچنین تبدیل محیطی آندروژن‌ها به استرادیول و استرون در مردان ممکن است سبب بزرگ شدن سینه و بروز ویژگی‌های زنانه شود (۱۸).

سایر زبان‌ها

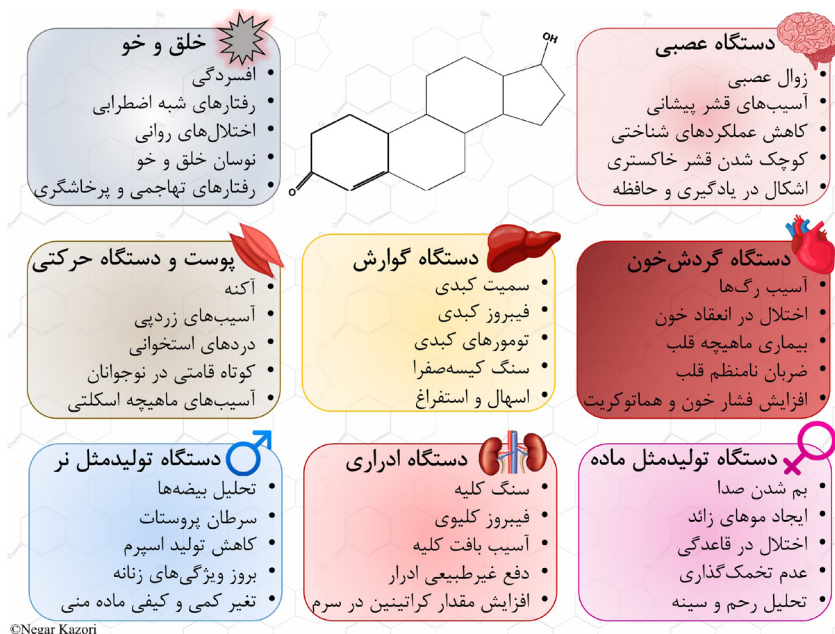
به دلیل بیان گیرنده آندروژن در غده تیروئید سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیکی سبب کاهش مقدار هورمون‌های تیروئیدی تیروکسین^۸ و تری‌یدوتیرونین^۹ شده و مقدار گلوبولین متصل‌شونده به هورمون‌های تیروئیدی نیز کاهش می‌یابد. همچنین، استروئیدهای آنابولیکی سبب افزایش گلوکز خون در نتیجه مقاومت انسولینی و بروز علائم دیابت نوع دو می‌شود (۲۶) در مورد استروئیدهای آنابولیکی غیرخوراکی، تزریق داخل عضلانی

1. Acute renal failure
2. Myostatin
3. Matrix metalloproteinase-2
4. Acne
5. Sebaceous gland

6. Follicle stimulating hormone, FSH
7. Hypogonadotropic hypogonadism
8. Thyroxine, T4
9. Triiodothyronine, T3

در افرادی که از سرنگ‌های مشترک استفاده می‌کردند، گزارش شده‌است (۱۸).

در شرایط بهداشتی نامناسب ممکن است سبب آلودگی‌های باکتریایی و قارچی شود. همچنین هپاتیت B یا C و بیماری ایدز



شکل ۳. زیانهای جانبی استفاده از استروئیدهای آنابولیک آندروژنی. مصرف استروئیدهای آنابولیک آندروژنی عوارض ناخواسته‌ای را ایجاد می‌کند که به دلیل پراکنش بالای گیرنده آندروژن است و تمام اندام‌ها، بافت‌ها و عملکرد بدن را درگیر می‌کند.

این گیرنده در بدن، زیانهای جانبی خطرناک و غیرقابل بازگشت نشان داده شده است. افزایش دانش و آگاهی بخشی در مورد خطر استفاده خودسرانه از این داروها سبب ارتقای سلامت جامعه و ورزش سالم می‌شود.

تشکر و قدردانی

این پژوهش با حمایت مادی بنیاد ملی علم ایران (طرح شماره ۴۰۴۹۵۴۶) انجام شده است.

نتیجه گیری

با کشف و معرفی ویژگی‌های شیمیایی هورمون تستوسترون، استروئیدهای آنابولیک آندروژنی با ویژگی آنابولیکی بیشتر تولید شدند. تحریک پروتئین‌سازی و افزایش قدرت بدنی این ترکیب‌ها، توجه جوانان، ورزشکاران و بدن‌سازان به سوءاستفاده از استروئیدهای آنابولیک به منظور تسریع عضله‌سازی و زمان بازگشت به تمرین‌های ورزشی جلب نمود. عملکرد استروئیدهای آنابولیک بواسطه گیرنده آندروژن است و با توجه به بیان گسترده

منابع

- Smith L. B., Walker W. H. The regulation of spermatogenesis by androgens. 2014. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 30, 2-13.
- Swerdloff R. S., Dudley R. E., Page S. T., Wang C., Salameh W. A. Dihydrotestosterone: biochemistry, physiology, and clinical implications of elevated blood levels. 2017. *Endocrine Reviews*, 38(3), 220-254
- Tang Z. R., Zhang R., Lian Z. X., Deng S. L., Yu K. Estrogen-receptor expression and function in female reproductive disease. 2019. *Cells*, 8(10), 1123.
- Cooke P. S., Nanjappa M. K., Ko C., Prins G. S., Hess R. A. Estrogens in male physiology. 2017. *Physiological Reviews*, 97(3), 995-1043.
- Kicman A. T. Pharmacology of anabolic steroids. 2008. *British Journal of Pharmacology*, 154(3), 502-521
- Kicman A. T., Gower D. B. Anabolic steroids in sport: biochemical, clinical and analytical perspectives. 2003. *Annals of Clinical Biochemistry*, 40(4), 321-356
- Schänzer W., Thevis M. Detection of illegal use of androgens and selective androgen receptor modulators. In: *Testosterone*, Nieschlag E., Behre H. M., editors. Cambridge University Press, 2012, pp. 517-534.
- Selk-Ghaffari M., Shab-Bidar S., Halabchi F. The prevalence of anabolic-androgenic steroid misuse in Iranian

- athletes: A systematic review and meta-analysis. 2021. *Iranian Journal of Public Health*, 50(6), 1120-1134.
9. Büttner A., Thieme D. Side effects of anabolic androgenic steroids: pathological findings and structure–activity relationships. In: *Doping in Sports: Biochemical Principles, Effects and Analysis*, Thieme D., Hemmersbach P., editors. Springer, 2010, pp. 459-484.
 10. Sanchis-Gomar F., Martinez-Bello V., Pareja-Galeano H., Brioché T., Gomez-Cabrera M. C. An overview of doping in sports. In: *Nutrition and Enhanced Sports Performance*, Bagchi D., Nair S., Sen C. K., editors. Elsevier, 2014, pp. 183-196.
 11. Kanayama G., Pope H. G. Jr. History and epidemiology of anabolic androgens in athletes and non-athletes. 2018. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 464, 4-13.
 12. Sjöqvist F., Garle M., Rane A. Use of doping agents, particularly anabolic steroids, in sports and society. 2008. *Lancet*, 371(9627), 1872-1882.
 13. Stojko M., Nocoń J., Piłat P., Szpila G., Smolarczyk J., Żmudka K., Moll M., Hawranek M. Innovative reports on the effects of anabolic androgenic steroid abuse – How to lose your mind for the love of sport. 2023. *Medicina*, 59(8), 1439.
 14. Nieschlag E., Vorona E. Medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. 2015. *European Journal of Endocrinology*, 173(2), 47-58.
 15. Gagliano-Jucá T., Basaria, S. Abuse of anabolic steroids: A dangerous indulgence. 2019. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*, 9, 96–101.
 16. Amsterdam J. V., Opperhuizen A., Hartgens F. Adverse health effects of anabolic–androgenic steroids. 2010. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57(1), 117-123.
 17. Patanè F. G., Liberto A., Maria Maglito A. N., Malandrino P., Esposito M., Amico F., et al. Nandrolone decanoate: use, abuse and side effects. 2020. *Medicina*, 56(11), 606.
 18. Maravelias C., Dona A., Stefanidou M., Spiliopoulou C. Adverse effects of anabolic steroids in athletes: a constant threat. 2005. *Toxicology Letters*, 158(3), 167-175
 19. de Ronde W., Smit, D. L. Anabolic androgenic steroid abuse in young males. 2020. *Endocrine Connections*, 9(4), R-102R111.
 20. Albano G. D., Amico F., Cocimano G., Liberto A., Maglietta F., Esposito M., et al. Adverse effects of anabolic-androgenic steroids: A literature review. 2021. *Healthcare*, 9(1), 97.
 21. García-Manso J. M., Valverde Esteve T. Consequences of the use of anabolic-androgenic steroids for male athletes' fertility. In: *Exercise and human reproduction: induced fertility disorders and possible therapies*, Vaamonde D., du Plessis S. S., Agarwal A., editors. Springer. 2016, 153–165.
 22. Whitaker D. L., Geyer-Kim G., Kim E. D. Anabolic steroid misuse and male infertility: management and strategies to improve patient awareness. 2021. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*, 16(3), 109-122.
 23. Kuhn, C. M. Anabolic steroids. 2002. *Recent Progress in Hormone Research*, 57, 411–434.
 24. Salerno M., Cascio O., Bertozzi G., Sessa F., Messina A., Monda V., et al. Anabolic androgenic steroids and carcinogenicity focusing on Leydig cell: A literature review. 2018. *Oncotarget*, 27(9), 19415.
 25. Mauras, N. Growth hormone therapy in the glucocorticosteroid-dependent child: metabolic and linear growth effects. 2001. *Hormone Research in Paediatrics*, Suppl. 56(1), 13-18.
 26. Casavant M. J., Blake K., Griffith J., Yates A., Copley L. M. Consequences of use of anabolic androgenic steroids. 2007. *Pediatric Clinics of North America*, 54(4), 677-690.
 27. Richardson A., Antonopoulos G. A. Anabolic-androgenic steroids (AAS) users on AAS use: Negative effects, 'code of silence', and implications for forensic and medical professionals. 2019. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 68, 101871
 28. Lumia A. R., McGinnis M. Y. Impact of anabolic androgenic steroids on adolescent males. 2010. *Physiology & Behavior*, 100(3), 199-204.
 29. Karimi S., Kazori N., Alavi S. M. H., Alijanpour S., Siddiqi M. A. A., Zeynali B. Nandrolone decanoate-induced hypogonadism in male rats: Dose- and time-dependent effects on pituitary and testicular hormonal functions. 2024. *Physiological Reports*, 12(19), e70053.