

MECANISMOS ERGOGÉNICOS Y EFECTOS ADVERSOS DE LOS ESTEROIDES ANDROGÉNICOS ANABÓLICOS

Ergogenic MECHANISMS OF ADVERSE EFFECTS Anabolic androgenic steroids

Autores:

Héctor Figueroa M.
Ph.D. Escuela de Medicina, U. Católica del Maule; hfiguero@ucm.cl
Armando Rojas R.
Ph.D. Escuela de Medicina, U. Católica del Maule; arojasr@ucm.cl
Pamela Yürgens R.
Médico Internista, Servicio de Medicina, Hospital Regional, Talca.
Ximena Figueroa Y.
Médico Egresado, Universidad de Chile, Santiago.

RESUMEN

Los esteroides anabólicos son fármacos derivados de la testosterona que usados en dosis extremadamente altas y combinados con entrenamiento de fuerza, inducen un notable incremento en la masa muscular esquelética. Estos efectos han conducido a un abuso creciente de estos fármacos en deportistas profesionales, amateurs y en personas que buscan mejorar su imagen corporal. El abuso de esteroides anabólicos se asocia al deterioro temprano del sistema cardiovascular, al desarrollo de cáncer, infertilidad y otros trastornos severos en hombres y mujeres. Los mecanismos de acción anabólica de estos fármacos no están totalmente claros, pero por las elevadas concentraciones que se requieren para el logro de sus efectos, ellos probablemente incluyen mecanismos adicionales a aquellos considerados fisiológicos para las hormonas androgénicas. Actualmente se postula que los esteroides anabólicos en dosis suprafisiológicas pueden actuar a través de: 1.- Estimulación de receptores a andrógenos, 2.- Aumento de la expresión de receptores a andrógenos, 3.- Bloqueo de receptores o de efectos de glucocorticoides, 4.- Inhibición de la expresión de miostatina, 5.- Aumento de expresión y fracción libre de IGF-1 y 6.- Inducción de efectos conductuales centrales.

PALABRAS CLAVES

Esteroides anabólicos, ayudantes ergogénicos, hipertrofia muscular esquelética.

SUMMARY

Anabolic androgenic steroids (AAS) are synthetic drugs chemically related to testosterone, the primary male sex hormone that causes androgenic and anabolic effects. When AAS are administered in supraphysiological doses and are combined with heavy power training, they induce a remarkable increment in muscle mass and strength. These effects have led to a growing abuse of AAS in professional, amateur athletes and in persons that look for a better body image. At present time, mechanisms proposed to explain AAS ergogenic effects include: 1. Stimulation of androgens receptors; 2. Up-regulation of androgen receptors; 3. Blockade of receptors or actions of glucocorticoids; 4. Inhibition of the expression of myostatin, 5. Increment of the expression and unbound fraction of IGF-1; and 6. Induction of behavioral effects in the central nervous system.

KEY WORDS

Anabolic steroids, ergogenics assistants, skeletal muscle hypertrophy.

Figueroa M., Héctor
Rojas R., Armando
Yürgens R., Pamela
Figueroa Y., Ximena Págs. 35-40



INTRODUCCIÓN

Los esteroides androgénicos anabólicos (EAA) son fármacos sintéticos estructuralmente relacionados con testosterona, hormona sexual masculina principal que ejerce efectos androgénicos y anabólicos durante la adolescencia y la adultez en el varón (Haupt, H. & Rovere, G. 1984). Los efectos anabólicos de testosterona y otros andrógenos endógenos incluyen estimulación del crecimiento del músculo esquelético, eritropoyesis y formación del hueso, mientras que los efectos androgénicos incluyen diferenciación sexual masculina, mantención de las funciones reproductivas, estimulación de la actividad sexual, conducta masculina y el desarrollo de las características sexuales secundarias, tales como distribución del pelo, tamaño de la laringe actividad de las glándulas sebáceas y secreción de sebo (Bhasin, S. *et al.* 1996). A diferencia de la testosterona, que tiene una vida media relativamente corta debido a su biotransformación hepática, se han desarrollado una serie de derivados con vidas medias más prolongadas y en algunos casos con una mayor magnitud en la razón [efectos anabólicos/ efectos androgénicos] (Kickman, A. 2008). El uso terapéutico de los EAA incluye el tratamiento de:

- Hombres con hipogonadismo con el fin de incrementar su masa muscular, fuerza y densidad ósea (Brodsky, I. *et al.*)
- Hombres eugonadales con pérdida de masa muscular por infecciones, VIH (Bhasin, S. *et al.* 1996).
- Hombres mayores para prevenir sarcopenia, fragilidad y caídas.(Brill, K. *et al.* 2002)
- Mejora del estado de ánimo y alivio de depresión.(Pope, H. *et al.* 2003)
- Mujeres con osteoporosis (Canalis, E. *et al.* 2007)
- Anemia aplásica o hipoplásica (Gale, RP. *et al.* 1981)
- Tratamiento de atrofia muscular secundaria a inmovilización (Taylor, D. *et al.* 1999)

EAA como fármacos ergogénicos:

Los EAA son utilizados como ayudantes ergogénicos en el ámbito del fisicoculturismo y del deporte competitivo profesional debido a que producen un notable aumento de la masa y la fuerza muscular (Maravelias, C. *et al.* 2005) Sin embargo, actualmente su uso se ha extendido también a atletas amateurs y deportistas de fin de semana. Una situación semejante se ha descrito en no-atletas que

buscan obtener una mejor imagen corporal. Estudios dirigidos a detectar patrones de uso de EAA entre varones adolescentes dentro de la población general en Estados Unidos, han mostrado que un 6.6% de los estudiantes varones del último nivel de educación secundaria (17-18 años de edad) usan o han usado alguna vez EAA y que más de dos tercios de ellos iniciaron su consumo cuando tenían 16 años o menos (Buckley, W. *et al.* 1988). Por otra parte, la prevalencia de uso en niñas adolescentes norteamericanas se ha descrito que alcanza un valor inferior al 0.5% (Kanayama, G. *et al.* 2007).

MECANISMOS DE ACCIÓN FISIOLÓGICOS DE TESTOSTERONA

Los efectos específicos de la testosterona en los diferentes órganos blanco pueden ser iniciados por la testosterona misma, como ocurre en el músculo esquelético, riñones y testículos o por alguno de sus metabolitos que resultan de la presencia de enzimas transformadoras de esteroides en las propias células blanco. En tejidos reproductivos la testosterona experimenta una rápida conversión a 5α -dihidrotestosterona (5α DHT), un andrógeno con una potencia 2.5 a 10 veces mayor que la testosterona, mediante la actividad de la enzima 5α -reductasa (Thigpen, AE. *et al.* 1993). Otros tejidos como las células endoteliales y el tejido adiposo pueden transformar parcialmente la testosterona a 17β -estradiol mediante la enzima aromatasa (Simpson, ER. 2000).

De esta manera, la presencia de enzimas biotransformadoras de esteroides ejercen una acción moduladora sobre la acción hormonal a nivel celular. Actualmente se reconocen dos tipos principales de mecanismos fisiológicos de acción para las hormonas esteroidales: genómicos y no-genómicos. El inicio de la acción hormonal de ambos tipos de mecanismos requiere que la molécula esteroidea se una a un receptor específico que puede estar localizado en la superficie o en el interior de la célula.

Mecanismos Genómicos: corresponden a los llamados mecanismos clásicos de acción hormonal androgénica e implican la unión de la hormona al receptor de andrógeno (RA), que es un factor de transcripción activado por ligando (Quigley, C. *et al.* 1995). El RA es miembro de una súper familia de receptores nucleares que actúan modificando la expresión



genómica. En ausencia de la hormona el RA está en un estado inactivo asociado a proteínas inhibitoras como las proteínas del shock térmico (Hsp). Después de la unión de testosterona o de 5 α DHT las proteínas Hsp son liberadas y la forma activada del RA promueve su localización nuclear, su fosforilación y la formación de homodímeros alfa-alfa o beta-beta. Este cambio conformacional es afectado por la presencia de una variedad de factores proteicos que actúan como promotores (co-activadores) o inhibidores (co-represores) de transcripción (Heinlein, C. & Chang, C. 2002).

Posteriormente el RA activado se une a las secuencias de reconocimiento del DNA llamados Elementos Respondedores de Andrógenos (ERA), iniciando cambios en el proceso de transcripción. Los mecanismos genómicos muestran un retraso en el inicio de sus efectos y son sensibles a inhibidores de transcripción y traslación.

Mecanismos No-genómicos: mientras que los mecanismos genómicos requieren desde varios minutos a horas para causar sus efectos, actualmente existe evidencia de la existencia de mecanismos más rápidos no-genómicos, mediados por proteínas G, caracterizados por un rápido inicio (segundos a minutos), no afectados por la inhibición de la síntesis de RNA y proteínas y que pueden ser activados por esteroides conjugados incapaces de atravesar la membrana plasmática. Este mecanismo no clásico de acción hormonal implica la rápida generación de segundos mensajeros conocidos, originados en cascadas de transducción de señales tales como protein kinasa A, protein kinasa C, iones calcio y MAPK. Estas vías de señalización que son iniciadas por la unión de la hormona a una población de RA localizados en la membrana, producen una variedad de efectos celulares, tales como activación de Óxido-Nítrico Sintasa (NOS), síntesis de prostaciclina (PGI₂), cambio en los niveles intracelulares de calcio, etc. (Losel, RM. *et al.* 2003). De esta manera los efectos diferenciales de los andrógenos en diversos tejidos dependerán de los niveles de la hormona, de la presencia de enzimas convertidoras de esteroides, de la abundancia de receptores específicos, de la actividad integrativa de mecanismos genómicos y no-genómicos y de la modulación a nivel molecular de proteínas co-activadoras y co-represoras.

MECANISMOS DE ACCIÓN ERGOGÉNICA DE LOS EEA

La enorme ganancia en masa muscular y fuerza que se observa en fisiculturistas y levantadores de pesas que usan esteroides anabólicos, requiere la administración de dosis suprafisiológicas increíblemente altas. Dosis fisiológicas de estos fármacos carecen de efectos hipertroáficos sobre la musculatura esquelética (Wilson, J. 1988). Por esta razón, algunos de sus mecanismos ergogénicos descritos a continuación, podrían no ser operativos a dosis fisiológicas.

1.- Activación del Receptor de

Andrógenos: un importante blanco para los andrógenos son las células satélites de la musculatura esquelética, que juegan un importante rol en las funciones de crecimiento y reparación tisular. Las moléculas de EAA interactúan con RAs y con co-activadores, estimulando la actividad transcripcional principalmente a través de mecanismos genómicos, incrementando la síntesis proteica en el músculo (Maravelias, C. *et al.* 2005).

2.- Incremento de la expresión de receptores de andrógenos:

inicialmente los conceptos que explicaban los efectos de los EAA sobre el crecimiento de la musculatura esquelética consideraban que los RAs estaban saturados a niveles fisiológicos de testosterona en hombres jóvenes, de modo que la administración de dosis suprafisiológicas de EAA no podrían producir mayores efectos a través de este mecanismo. Sin embargo, estudios posteriores han demostrado un incremento en la concentración de mRNAs que codifican receptores de andrógenos en el músculo esquelético después de tratamiento con oxalondrona (Sheffield-Moore, M. *et al.* 1999) y que los RAs experimentan regulación ascendente con la administración de EAA (Carson, J. *et al.* 2002) y con la combinación de EAA más entrenamiento (Kadi, F. *et al.* 2000).

3.- Antagonismo de la acción de glucocorticoides por EAA:

en general se conoce que condiciones patológicas catabólicas inducen pérdida de masa muscular esquelética y ellas se asocian con niveles incrementados de cortisol, que estimula mecanismos proteolíticos en el músculo (Hasselgren, P. 1999). Esta degradación proteica dependiente de corticoides es causada principalmente por la activación de las vías ubiquitin-proteasomal y lisosomal (Dardevet, D. *et al.* 1998). El hecho que mifepristona (RU-486), un antagonista del receptor de corticoides sea capaz de reducir la pérdida de



masa muscular en varias situaciones catabólicas apoya esta hipótesis (Konagaya, M. *et al.* 1986). En este contexto, se ha sugerido que la administración de EAA puede inducir un efecto anticatabólico, ya que son capaces de unirse a receptores de glucocorticoides, actuando como antagonistas del receptor (Friedel, A. *et al.* 2006). En forma semejante, los EAA pueden prevenir la degradación proteica muscular que ocurre durante el recambio proteico normal del músculo (Haupt, H & Rovere, G. 1984). Sin embargo, existen estudios que indican que los EAA presentan una afinidad muy baja por el receptor de corticoides (Hickson, R. *et al.* 1990), cuestionando la validez de esta hipótesis. Una proposición alternativa sugiere que los EAA podrían interferir con la acción de corticoides a nivel de expresión génica post-receptor (Kickman, A. 2008).

4.- Disminución de niveles de la proteína transportadora IGFBP-3 y aumento de la expresión de IGF-I: los fisiculturistas pueden autoadministrarse somatotrofina (GH) junto con EAA para lograr un mejor efecto en su apariencia y condición física (Kickman, A. 2008). Se ha demostrado que GH estimula la síntesis del factor de crecimiento semejante a insulina-1 (IGF-I) y su proteína transportadora IGFBP-3. La administración de EAA reduce los niveles basales y estimulados de IGFBP-3, aumentando la fracción libre de IGF-I (Karila, T. *et al.* 1998). Por otra parte, los EAA inducen también la expresión de IGF-I mRNA (Gayan-Ramirez, G. *et al.* 2000). De esta manera parte de la acción anabólica de los EAA parece depender de un aumento de niveles de IGF-I.

5.- Regulación negativa de la expresión de miostatina en el músculo esquelético: recientemente se ha demostrado que los andrógenos inhiben la expresión de miostatina en el músculo elevador del ano (LA) de la rata, un músculo andrógeno-dependiente (Mendler, L. *et al.* 2007). El músculo LA está involucrado en la conducta sexual del animal y experimenta una notable hipertrofia durante la pubertad de las ratas machos. La miostatina, un miembro de la familia de factores de crecimiento beta (TGF- β , Transforming Growth Factor Beta) es un poderoso regulador negativo del crecimiento de la musculatura esquelética (McPherron, A. *et al.* 1997). La miostatina inhibe los mioblastos, células residentes del músculo esquelético conocidas como células satélites que participan en forma importante en la renovación del músculo mediante su proliferación, migración y diferenciación (Thomas, M. *et al.* 2000). En efecto, ratones mutantes que tienen un defecto en el gen que codifica miostatina muestran un incremento dramático de la masa muscular cuando se les compara con la variedad salvaje (McPherron, A. *et al.* 1997). Por otra parte, se ha demostrado

que la supresión del gen de miostatina en ratones previene la atrofia inducida por glucocorticoides (Gilson, H. *et al.* 2007). El hallazgo que la atrofia muscular inducida por glucocorticoides se asocia con regulación ascendente de miostatina, apoya el concepto que este factor regulador muestra una importante interacción funcional con glucocorticoides y con EAA (Ma, K. *et al.* 2003).

Efectos Ergogénicos adicionales: otros efectos de los EAA incluyen el desarrollo de una conducta agresiva, disminución de la fatiga y recuperación más rápida después de sesiones de entrenamiento. Ello permite a los atletas entrenar con mayor frecuencia e intensidad (Christiansen, K. 2001).

EFFECTOS ADVERSOS DE LOS EAA

Los efectos adversos de los EAA dependen de la dosis, del tipo de esteroide utilizado, de la vía de administración y de la duración del tratamiento. En hombres se describe hipogonadismo hipogonadotrófico, atrofia testicular, reducción del recuento de espermios, impotencia, hipertrofia prostática, ginecomastia y cambios en la libido Boyadjiev, N. *et al.* (2000); Lloyd, F. *et al.* (1996). En mujeres se describe irregularidades en el ciclo menstrual, hipertrofia del clítoris, atrofia uterina, atrofia mamaria, hirsutismo y enronquecimiento de la voz (Strauss, R. *et al.* 1985) Efectos en ambos sexos incluyen daño hepatocelular, hipertensión, trombosis, cierre epifisiario prematuro en niños, disminución de la tolerancia a la glucosa, acné, alopecia de patrón masculino, reducción de las HDL, alza en las LDL, alteraciones del ánimo, conducta agresiva, depresión y psicosis (Maravelias, C. *et al.* 2005).

CONCLUSIONES

Avances en el estudio de mecanismos ergogénicos de EAA observados en dosis supra fisiológicas sugieren la existencia de interacciones complejas entre EAA, corticoides, miostatina, IGF-I y otros factores. Particularmente interesante es la relación recíproca que parece existir en el músculo entre: 1.- alza de niveles de andrógenos, predominio de procesos anabólicos, inhibición de la expresión de miostatina, inhibición de efectos de glucocorticoides y 2.- disminución de niveles de andrógenos, predominio de efectos catabólicos, aumento de la expresión de miostatina, aumento de acción de glucocorticoides.

El notable efecto de la administración de altas dosis de EAA sobre la masa muscular ha favorecido el abuso de EAA en atletas profesionales, atletas amateurs, deportistas de fin de semana, individuos sedentarios e inclusive en estudiantes de educación media y



universitaria. La evidencia acumulada muestra que los EAA producen una alta incidencia de patologías severas en hombres y mujeres. En Chile la venta de EAA no es controlada. Se debe considerar regular el acceso a estos productos farmacológicos y realizar campañas educativas con el fin de prevenir las consecuencias del uso no-médico de estos fármacos.

REFERENCIAS

- Bhasin S., Storer tw., Berman n., Callegari C., Clevenger B., Phillips J., Bunnell Tj., Tricker R., Shirazi A., Casaburi r. (1996) The effects of supraphysiological doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Eng J Med*. Vol. 335: 1-6.
- Bhasin S., Storer T., Javanbakht M., Berman N., Yarasheski KE., Phillips J., Dike M., Sinha-hikim I., Shen R., Hays RD., Beall g. (2000) Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA*. Vol. 283: 763-770.
- Boyadjiev N., Georgieva k., Massaldjieva R., Gueorguiev S. (200) Reversible hipogonadism and azoospermia as a result of anabolic-androgenic steroid use in a bodybuilder with personality disorder. *J Sports Med Phys Fitness*. Vol. 40: 271-274.
- Brill K., Weltman A., Gentili a., Patrie JT., Fryburg DA., Hanks JB., Urban RJ., Veldhuis JD. (2002) Single and combined effects of growth hormone and testosterone administration on measures of body composition, physical performance, mood, sexual function, bone turnover, and muscle gene expression in healthy older men. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 87: 5649-5657.
- Brodsky I., Balagopal P., Nair K. (1996) Effects of testosterone replacement on muscle mass and muscle protein synthesis in hypogonadal men: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. Vol. 81: 3469-3475.
- Buckley W., Yesalis C., Friedl K., Anderson W., Streit A., Wright J. (1988) Estimated prevalence of anabolic steroid use among male high school seniors. *JAMA*: Vol. 260(23): 3441 - 3445
- Canalis E., Giustina a, Bilezikian J. (2007) Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. *N Engl J Med*. Vol. 357: 905-16.
- Carson J., Lee W., Mcclung J., Hand Ga. (2002). Steroid receptor concentration in aged rat hind-limb muscle: effect of anabolic steroid administration. *J Appl Physiol*. Vol. 93: 242-250.
- Christiansen K. (2001) Behavioural effects of androgen in men and women. *J Endocrinol*. Vol. 170: 39-48.
- Dardevet D., Sornet c., Savary I., Debras E., Patureau-Mirand P., Grizard J. (1998) Glucocorticoid effects on insulin- and IGF-I-regulated muscle protein metabolism during aging. *J Endocrinol*. Vol. 156: 83-89.
- Friedel A., Geyer H., Kamber M., Laudenbach-Leschowsky U., Schanzer W., Thevis M., Vollmer G, Zierau O., and Diel P. (2006) Tetrahydrogestrinone is a potent but unselective binding steroid and affects glucocorticoid signalling in the liver. *Toxicol Lett*. Vol. 164: 16-23.
- Gale RP. Champlin RE., Feig S., Fitchen J. (1981) Aplastic anemia: biology and treatment. *Ann Intern Med*. Vol. 95(4): 477-94.
- Gayan-Ramirez G., Rollier H., Vanderhoydone F., Verhoeven G, Gosselink R., Decreamer M. (2000) Nandrolone decanoate does not enhance training effects but increases IFG-I mRNA in rat diaphragm. *J Appl Physiol*. Vol. 88: 26-34.
- Gilson H., Schakman O., Combaret L., Lause P., Grobet L., Attaix D., Ketelslegers J., Thissen J. (2007) Myostatin gene deletion prevents glucocorticoid-induced muscle atrophy. *Endocrinology*. Vol. 148(1): 452-60.
- Hasselgren P. (1999) Glucocorticoids and muscle catabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. Vol. 2: 201-205.
- Haupt h., Rovere G. (1984) Anabolic steroids: a review of the literature. *Am J Sports Med*. Vol.12: 469-484.
- Heinlein C, Chang C. (2002) Androgen receptor (AR) coregulators: an overview. *Endocr Rev*. Vol. 23: 175-200.
- Hickson R., Czerwinski S., Falduto M., Young A. (1990) Glucocorticoid antagonism by exercise and androgenic-anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc*. Vol. 22: 331-340.
- Jin Li, Farook Al-Azzawi (2009) Mechanism of androgen receptor action *Maturitas* Vol.63: N° 2, 142-148.
- Kadi F., Bonnerud P, Eriksson A., Thornell LE. (2000) The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles:



effects of training and self administration of androgenic-anabolic steroids. *Histochem Cell Biol.* Vol. 113: 25-29.

- Kanayama G., Boynes M., Hudson J., Field A., Harrison G., Pope H. (2007) Anabolic steroid abuse among teenage girls: An illusory problem? *Drug and Alcohol Dependence.* Vol. 88: 156-162.
- Karila T., Koistinen H., Seppälä M., Seppälä T. (1998) Growth hormone induced increase in serum IGFBP-3 level is reversed by anabolic steroids in substance abusing power athletes. *Clin Endocrinol.* Vol. 49: 459-463.
- Kickman A. (2008) Pharmacology of anabolic steroids. *Brit J Pharmacol.* Vol. 154: 502-521.
- Konagaya M., Bernard P., Max S. (1986) Blockade of glucocorticoid receptor binding and inhibition of dexamethasone-induced muscle atrophy in the rat by RU38486, a potent glucocorticoid antagonist. *Endocrinology.* Vol. 119: 375-380.
- Lösel R.M., Falkenstein E., Feuring M., Schultz A., Tillmann HCH., Rossol-Haseroth K., Wehling M. (2003) Non-genomic steroid action: controversies, questions and answers. *Physiol Rev.* Vol. 83: 965-1016.
- Lloyd, F., Powell, P., MurdoCH A. (1996) Anabolic steroid abuse by body builders and male subfertility. *BMJ.* Vol. 313: 100-101.
- Ma k., Mallidis C., Bhasin S., Mahabadi V., Artaza J., Gonzalez-Cadavid N., Arias J., Salehian B. (2003) Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Vol. 285: E363-E371.
- Mcpherron A., Lawler A., Lee S. (1997) Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-b superfamily member. *Nature.* Vol. 387: 83-90.
- Maravelias C., Dona A., Stefanidou M., Spiliopoulou C. (2005) Adverse effects of anabolic steroids in athletes A constant threat. *Toxicology Letters.* Vol. 158: 167-175.
- Mendler I., Baka Z., Kovács-Simon A., Dux L. (2007) Androgens negatively regulate myostatin expression in an androgen-dependent skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Com.* Vol. 361: 237-242.
- Pope H., Cohane G., Kanayama G., Siegel AJ., Hudson JI. (2003) Testosterone gel supplementation for men with refractory depression: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* Vol. 160: 105-111.
- Quigley C., Debellis A., Marschke K., El-Awady M., Wilson E., French F. (1995) Androgen receptor defects: historical, clinical and molecular perspectives. *Endocr Rev.* Vol. 16: 271-321.
- Sheffield-Moore M., Urban R., Wolf S., Jiang J., Catlin D., Herndon D., Wolfe R., Ferrando A. (1999) Short-Term Oxandrolone Administration Stimulates NetMuscle Protein Synthesis in Young Men. *J Clin Endocrinol & Metab.* Vol. 84: 2705-2711.
- Simpson ER. (2000) Role of aromatase in sex steroid action. *Journal of Molecular Endocrinology.* Vol. 25: 149-156
- Strauss R., Liggett M., Lanesse, R. (1985) Anabolic steroid use and perceived effects in ten weight-trained women athletes. *JAMA.* Vol. 253: 2871-2873.
- Taylor D., Brooks D., Ryan J. (1999) Anabolic-Androgenic Steroid Administration Causes Hypertrophy of Immobilized and Nonimmobilized Skeletal Muscle in a Sedentary Rabbit Model. *The American Journal of Sports Medicine.* Vol. 27: 718-727.
- Thigpen AE., Silver RI., Guileyardo JM., Casey ML., Mcconnel JD., Russel DW. (1993) Tissue distribution and ontogeny of steroid 5-alpha-reductase isozyme expression. *J Clin Invest* Vol. 92: 903-910.
- Thomas M., Langley B., Berry C., Sharma M., Kirk S., Bass J., Kambadur R. (2000) Myostatin, a negative regulator of muscle growth, functions by inhibiting myoblast proliferation. *J. Biol. Chem.* Vol. 275: 40235-40243.
- Wilson J. (1988) Androgen abuse by athletes. *Endocr Rev.* Vol. 9(2): 181-99.

