

# LANGTIDSMISBRUK AV ANABOLE ANDROGENE STEROIDER – EFFEKTER PÅ HJERTE OG KAR

*Paul Vanberg. Pacemaker- og ICD-senteret, Hjertemedisinsk avdeling, Oslo universitetssykehus, Ullevål*

Bruk av anabole androgene steroider (AAS) har i løpet av de sist drøyt 20 årene vokst til å bli et betydelig misbruksproblem i den vestlige verden. Selv om utstrakt bruk først ble oppfattet som et amerikansk fenomen, er det dessverre sterke holdepunkt for at også Norge har høy prevalens av steroidmisbruk (1). Allerede tidlig på 70-tallet forekom bruk av AAS i idrettsmiljøer, men det var først på 80-tallet at bruken spredte seg til befolkningen for øvrig. I dag er majoriteten av misbrukere ikke konkurrerende idrettsutøvere, men typisk unge til middelaldrende menn som bruker medikamentene for å øke sitt selvbilde gjennom økt muskelmasse og atletisk utseende. I USA er det anslått at så mange som 2,9-4 millioner personer i alderen 13-50 år har brukt AAS og at hele 1 million har opplevd avhengighet (2).

AAS fremmer muskelvekst gjennom økt proteinsyntese og reduserer restitusjonstiden etter hard trening. I tillegg til det endogene kjønnshormonet testosteron og en del andre endogene androgene hormoner utgjøres gruppen medikamenter av syntetiske stoffer som er strukturelt beslektet med testosteron. Forsøk på å modifisere testosteronmolekylet til et rent anabolt virkende produkt uten de androgene effektene (de maskuline), har ikke lyktes. Gruppen omtales derfor i litteraturen som AAS, heller enn anabole steroider.

I de siste to til tre dekadene har det vært økende oppmerksomhet rettet mot mulige skadelige effekter på hjertet ved misbruk av AAS. Denne oppmerksomheten har blitt fyrt opp av en rekke kasuistiske publikasjoner om til dels dramatiske kardiiovaskulære hendelser mer eller mindre åpenbart koblet til bruk av AAS, noen av dem også med dødelig utfall. Den første publiserte kasuistikken skriver seg fra 1986,

om en steroidbrukende kroppsbygger med venstre ventrikkelhypertrofi (3). De neste årene fulgte kasuistikker på løpende bånd, der en rekke kardiiovaskulære hendelser assosieres med AAS-bruk, eksempelvis myokardinfarkt (4-16), prematur koronarsykdom (17-19), venstre ventrikkelhypertrofi og kardiomyopatilignende tilstander (13, 20-25), cerebrovaskulære hendelser (20, 26-30), redusert venstre ventrikkelfunksjon (25, 31-33), atrieflimmer (34, 35), arteriell trombose (33, 36-38), lungeembolisme (39, 40), hjertetransplantasjon (41) og flere om plutselig død (42-48). En svensk autopsistudie fra 2000 (49) har fått mye oppmerksomhet. Rettslig obduksjon av steroidmisbrukere som hadde dødd enten som følge av drap eller suicid avdekket patologiske funn i 12 av 34 hjerter, i form av både venstre ventrikkelhypertrofi, fibrose og koronarsykdom. Til tross for økt oppmerksomhet mot skadelige effekter av AAS og en økende kunnskapsmengde er det til dags dato ingen prospektive intervjuvise studier av langtids-kardiiovaskulære effekter av AAS-misbruk. Av etiske grunner vil heller ikke en slik studie kunne gjennomføres. Et mindre antall prospektive studier er publisert, men alle er gjort over en kortere tidsperiode, AAS-dosene er relativt små og de reflekterer ikke «den virkelige verden» innenfor f.eks. kroppsbygging.

Til tross for de mange rapportene og hendelsenes alvorlighet må man fra en rent vitenskapelig synsvinkel ta hensyn til den store befolkningen av brukere og erkjenne at det fortsatt gjenstår å bevise at de beskrevne assosiasjonene er mer enn tilfeldige observasjoner. Likevel, et overveldende antall publikasjoner reiser en sterk mistanke om, og noen vil nok si indirekte bevis for, at langtidsmisbruk av

AAS har skadelige og potensielt livstruende kardiovaskulære effekter.

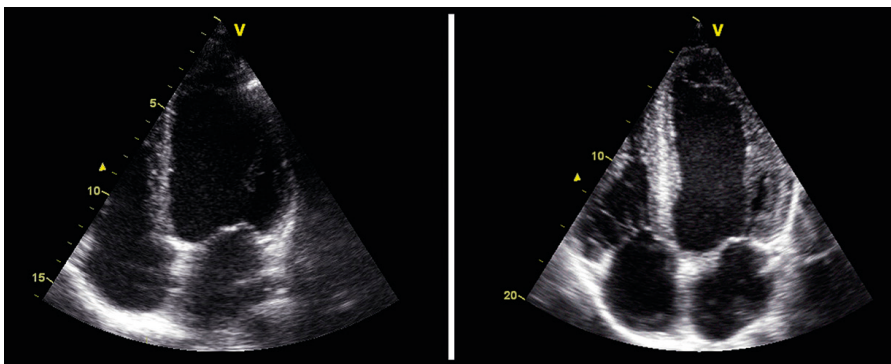
## Hjertets struktur og funksjon

Effekter av AAS på hjertets struktur og funksjon er undersøkt i en rekke ekkokardiografiske studier (50-63), de første fra siste halvdel av 80-tallet. Med betydelig teknologisk utvikling av metoden har man etter hvert kunnet oppnå svært mye høyere sensitivitet og spesifisitet i undersøkelsene. De tidlige studienes dårlige undersøkelsesmetoder forklarer nok hvorfor mange av dem kom ut med sprikende resultater. De seneste ekkokardiografiske studiene av langtidsmisbrukere av AAS, bl.a. med bruk av vevsdoppler, har ikke levnet noen særlig tvil om funnene. Til sammen er det gjort et drøyt 30-talls ekkokardiografiske studier, og samlet er det over tid produsert en del motstridende resultater.

Av nyere ekkokardiografiske studier av AAS-brukere, der moderne modaliteter er anvendt, er det ganske sammenfallende resultater når det gjelder diastolisk og systolisk funksjon (64-68), og blant brukerne av AAS er førstnevnte i alle disse studiene signifikant svekket. Data fra de samme studiene og fra to MR cor-studier av AAS-brukere (69,70) indikerer alle at steroidene fører til en form for kardiomyopati karakterisert ved redusert diastolisk og også redusert systolisk funksjon av venstre ventrikkel. I mai 2017 ble den hittil største

studien av AAS-brukere og kardiale effekter publisert i *Circulation* (71). Til en tverrsnittstudie ble det rekruttert 140 erfarne «recreational weight lifters» i alderen 34-54 år, hvorav 86 hadde brukt AAS med kumulativ varighet mer enn to år. Det var 54 ikke-brukere. Brukergruppen hadde signifikant lavere ejeksjonsfraksjon (EF) og lavere E' enn ikke-brukerne, redusert longitudinell strain, økte veggtykkelser og økt venstre ventrikkelmasse. Funnene av redusert EF og longitudinell strain var nesten utelukkende drevet av brukere «on-drugs» (en subgruppe var AAS brukere «off-drugs» på inklusjonstidspunktet), noe forfatterne tok til inntekt for at den reduserte systoliske venstre ventrikkelfunksjonen var dynamisk relatert til brukermønsteret av AAS. Dette i kontrast til diastolisk funksjon, som var redusert i både «on-»- og «off-drug»-gruppene. AAS-brukerne hadde også signifikant økt venstre ventrikkelhypertrofi, og graden av denne var direkte relatert til funksjonell svekkelse, både diastolisk og systolisk. I den samme studien ble det også gjort koronar CT-angiografi, og AAS-brukerne hadde signifikant høyere koronarplakk-volum. Alvorligheten av arteriosklerotisk sykdom var sterkt assosiert med kumulativ livslangt AAS-bruk.

Det synes trygt å fastslå at AAS fører til morfologiske og funksjonelle forandringer i hjertet. Dette omfatter a) en tendens til å skape myokardhypertrofi, dominerende septalt, b) en mulig økning av kammerdiametere, men ikke så manifest



*Figur 1. 25 år gammel styrkeløfter på høyt nivå som aldri har brukt anabole androgene steroider. Normale veggtykkelser (bildet til venstre). 37 år gammel kroppsbygger med mangeårig bruk av anabole androgene steroider. Hypertrofi av venstre ventrikkel (bildet til høyre).*

som hos utholdenhetsidrettsutøvere, c) utvilsomme endringer i ventrikulær relaksasjon som ved diastolisk dysfunksjon, påvist ved pulset vevsdoppler, og d) subklinisk kompromittert kontraktil funksjon i venstre ventrikkel, som regel bare detekterbart ved moderne ekkokardiografiske metoder.

## Blodtrykk

Selv om hypertensive effekter av AAS ofte er rapportert fra brukermiljøene, er det vitenskapelige grunnlaget for en slik effekt mangelfull. Dyremodeller har til en viss grad vist hypertensive effekter av AAS, og en rekke teorier om mulige virkningsmekanismer er lansert (72-79). Humane data er imidlertid mindre overbevisende og en samlet bevisbyrde taler mot noen særlig hypertensiv effekt av AAS (54, 55, 57, 58, 61-63, 80-87). De fleste studiene av hypertensive effekter er små og typisk tverrsnittsstudier. De fleste av dem er gjort som en del av en bredere studie der andre aspekter ved AAS-misbruk er undersøkt, eksempelvis effekter på lipidprofil eller som en del av en ekkokardiografisk studie. Noen av studiene viser en svak økning i systolisk trykk, andre viser en svak økning av diastoliske trykk og mange viser ingen effekt i det hele tatt. Ved funn av hypertensive effekter ser det til å være full reversibilitet bare måneder etter opphør av steroidbruk.

En forsiktig konklusjon basert på den samlede bevismengde vil være at AAS kan indusere en mild, men forbigående økning i blodtrykk. Den kliniske betydningen av dette må antas å være beskjeden.

## Vaskulær reaktivitet og vaskulær funksjon

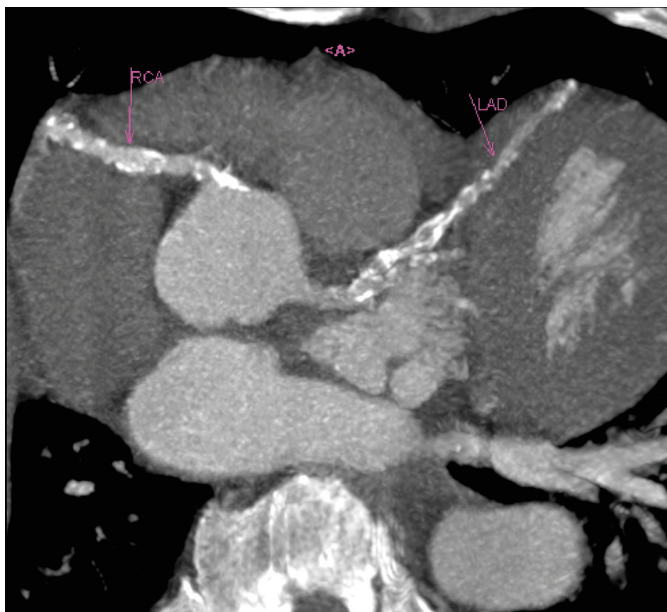
Kasuistiske rapporter om hjerteinfarkt og plutselig død uten påviselig koronarsykdom blant AAS-brukere har bl.a. ledet til teorier om vasospasme og endotel-dysfunksjon som forklaring på disse hendelsene. Det er veldig få humane studier som omhandler dette. I en australsk studie fra 2001 (88) sammenlignet man 10 AAS-brukere med 10 ikke-brukere, alle kroppsbyggere, og med en ikke-trenende kontrollgruppe. Vasoreaktivitet var en av flere egenskaper som ble undersøkt. Som uttrykk for endotelavhengig vasodilatasjon ble blodstrøm-mediert

dilatasjon beregnet, og sublingual nitroglyserin ble gitt for måling av endotelavhengig vasodilatasjon. Det ble ikke sett noen forskjell mellom kroppsbyggergruppene, men sammenlignet med kontrollgruppen hadde de reduserte responser, men signifikant bare når det gjaldt endotelavhengig vasodilatasjon. Lignende funn ble gjort i en annen studie med et litt annet design (89), men i denne var det den endotelavhengige vasodilatasjon som i brukerguppen ble funnet å være signifikant svekket. Dette funnet ble også gjort i en senere studie fra 2013 (90). En annen human studie fra 2006 (91) viste signifikant svekkelse bare for den endotelavhengige vasodilatasjon.

I sum, også når man tar med eksperimentelle dyremodeller, er det funnet negative effekter på både endotelavhengig og -uavhengig vasodilatasjon, men funnene er ikke entydig reproducerbare. Om dette skyldes tilfeldigheter, modellsvakheter eller andre ting er uklart. En viss grad av reversibilitet ser ut til å være et mer konsistent funn. Det er spekulert i at endotel-dysfunksjon hos brukere kan være relatert til lav HDL-kolesterol eller muligens som en direkte effekt av AAS på vasoreaktivitet.

## Koronar kalsifisering

Prematur koronarsykdom blant misbrukere av AAS er presentert i en rekke kasuistiske publikasjoner (4-19). To studier har med computertomografi påvist økt kalsifisering blant brukere. I den første, fra 2006 (92), ble 14 profesjonelle kroppsbyggere i alderen 28 til 55 år undersøkt. De hadde brukt AAS i gjennomsnittlig 12,6 år. Av de 14 hadde 7 økt kalsium-score i koronararteriene. Ut fra tidligere store populasjonsbaserte studier (93, 94) skulle det forventede antallet i denne aldersgruppen vært 3. Ingen av brukerne hadde symptomer på koronarsykdom, og ved ekkokardiografi hadde alle ejeksjonsfraksjon innenfor det normale. I Baggish et als tverrsnittsstudie fra 2017 (71) ble det i tillegg til omfattende ekkokardiografisk undersøkelse gjort computertomografisk koronarangiografi der 84 AAS-brukere ble sammenlignet med 53 ikke-brukere, alle «recreational weight lifters» i alderen 34-54 år. Brukervarighet var minst to akkumulerte år. AAS-brukerne hadde signifikant høyere plakk-volum enn ikke-brukerne, og det



*Figure 2. Computertomografi-bilde som viser utbredt kalsifisering av koronararteriene til en 48 år gammel kroppsbygger som har brukt anabole androgene steroider i mange år*

ble funnet en sterk assosiasjon mellom livslangt akkumulert AAS-bruk og alle målte parametere for patologiske koronarforandringer (plakk-volum, Agatston score, antall patologiske kar og grad av patologiske karforandringer).

## Blodplatefunksjon og hemostase

Tross en rekke enkeltstående rapporter om både arteriell og venøs tromboembolisme er det per dags dato ingen direkte vitenskapelige bevis for at AAS er trombogene for mennesker. Økt blodplateaggregabilitet er en av flere foreslåtte mekanismer bak steroidmisbrukernes økte risiko for myokardinfarkt, gjennom dannelse av ustabile plakk. Androgenmediert økt blodplateaggregabilitet er vist i flere eldre dyremodeller (94-98). Når det gjelder studier av AAS-brukere, har én (99) vist trend mot økt blodplatetall og økt adenosin difosfat-indusert blodplateaggregabilitet. Studien hadde imidlertid ikke styrke til å vise forskjeller mellom brukere og kontrollpersoner, da det ironisk nok viste seg at 8 av de 12 selverklærte steroidfrie hadde positive androgenfunn i urin. I en

annen studie (101) ble det påvist en signifikant økning av blodplatenes tromboxan A<sub>2</sub>-reseptor-tetthet og en økning i aggregasjonsrespons etter to injeksjoner med testosteron cypionate 200 mg i.m. på 16 friske individer. Hva gjelder det hemostatiske og fibrinolytiske system er bildet ganske uklart da resultater fra flere studier er til dels motstridende. Litteraturen tilsier at AAS har visse hyperkoagule effekter, men utstrekningen er uvis, og i tillegg kommer at AAS også ser ut til å ha visse fibrinolytiske, altså beskyttende, effekter. Stanazolol (som for øvrig ble påvist hos sprinteren Ben Johnson under OL i Seoul i 1988) f.eks., ble på et tidspunkt tiltent å ha beskyttende

effekt mot venøs tromboembolisme da steroidet økte nivået av plasminogenaktivator og plasminogen. Den kliniske nytten viste seg å være fraværende (bl.a. undersøkt for postoperativ dyp venetrombose etter abdominalkirurgi (102)). Studier av hemostase hos AAS-brukere er nesten helt fraværende.

## Lipider

De best dokumenterte kardiovaskulære effekter av AAS er antagelig effekten på lipoproteiner. De siste 30 årene har gitt mangfoldige publikasjoner av lipoproteinendringer under AAS-bruk, og for en gangs skyld er resultatene for en stor del sammenfallende. Langtidseffektene av disse endringene er imidlertid fortsatt ikke kjent. Epidemiologiske studier av den generelle befolkning har dokumentert en sterk sammenheng mellom nivåer av LDL-kolesterol og insidens av aterosklerotisk hjertesykdom (103). Det er også vist sammenheng mellom lave nivåer av HDL-kolesterol og risiko for kardiovaskulære hendelser (104, 105). Multivariatanalyser har vist at forandringer i HDL-kolesterolnivåer er en uavhengig prediktor av aterombyrde (106). HDL promoterer revers kolesteroltransport fra arteri-

eveggene, spesifikt fra lipidrike makrofager. Av de forskjellige HDL-subfraksjonene er HDL2 den viktigste for revers lipidtransport (107). AAS har åpenbart store effekter på lipidnivåene og i en sterkt aterogen retning. En solid bevismengde foreligger fra en rekke publikasjoner om dette. Steroidene forårsaker sterk reduksjon i HDL, særlig av subfraksjon HDL2. Nivåene av LDL er også negativt påvirket i form av økning, men ikke i en slik størrelsesgrad som for HDL-endringene. Selv om det er langt fra bevist at disse effektene på lipidene fører til koronarsykdom i aktuelle populasjon, kan man definitivt ikke avvise assosiasjonen. Den første studien som viste HDL-reduksjon ved AAS-bruk ble publisert i 1980 (108). Senere fulgte et stort antall publikasjoner (57, 84, 85, 109-116) som bekreftet dette funnet og i tillegg viste økning av LDL-kolesterol, men altså ikke så uttalt. De fleste studiene var kortvarige prospektive kohortstudier og tverrsnittstudier der selvadministrering av suprafysiologiske doser AAS var benyttet. I mange av dem var det ikke tatt hensyn til diett, trening eller hva slags type, dose eller varighet av AAS som var brukt. Like fullt, denne svakheten til tross, gjennomgående konsistente funn etterlater liten tvil om AAS' effekter på lipoproteinene. Selv om Glazers sammenfatning av 15 studier, publisert i 1991 (113) er noe utdatert, gir den en fin oversikt over AAS-effektene på HDL og LDL, de underliggende mekanismene og effektens mulige kliniske betydning. I denne studien er den gjennomsnittlige HDL-reduksjonen på 52 % (spenn 39-70 %). Reduksjon i denne størrelsesorden overstiger langt den effekten andre farmakologiske og ikke-farmakologiske stoffer/faktorer har, inkludert røyking og overvekt. Den mest uttalte effekten er på HDL2-fraksjonen, som reduseres med 78 % (spenn 71-89 %). Man mener AAS virker på HDL via induksjon av hepatisk triglyserid-lipase i lever (82, 109, 117-119). De orale 17-alfa-alkylerte substansene (eks. stanozolol, methandienone, oxymetholone) utøver vesentlig sterkere effekt på HDL enn andre AAS, og de orale har generelt større effekt enn de injiserbare (121). Effektene kan måles allerede etter få dagers bruk og når sitt toppnivå etter få uker (113, 121). Etter seponering av AAS normaliseres lipoproteinene etter én til tre

måneder (84, 122,123). I Glazers oversiktsartikkel ble LDL-nivåene rapportert til å øke med gjennomsnittlig 36 %. Totalkolesterol og triglyserider endret seg ikke signifikant. Basert på nåværende kunnskap om endringene i lipoproteiner er det store spørsmålet i hvilken grad disse øker risikoen for koronar hjertesykdom. Ingen studier har hittil kunnet si noe om dette. I henhold til Framingham-dataene har personer med HDL-kolesterol < 1,0 mmol/l fire ganger så høy risiko for koronarsykdom som dem med verdier 1,03 - 1,27 mmol/l, når totalkolesterol er normalt. Basert på disse dataene estimerer Glazer en risikoøkning for koronar hjertesykdom ved AAS-bruk på tre til seks ganger. Som han også kommenterer, er dette estimatet komplisert av flere faktorer, bl.a. er steroidbrukerne yngre enn dem som populasjonsstudien baserer risikovurderingen på, og de fleste AAS-brukere legger inn steroidfrie perioder, som ofte er så lange at lipidverdiene returnerer til normalverdier.

## Arytmier og plutselig død

Plutselig død er en ikke ukjent hendelse blant AAS-brukere, og flere kasuistikker har rapportert om dette (42-48). Insidensen er selvfølgelig umulig å anslå. Etiologien bak plutselig død i denne populasjonen er ukjent og vil mest sannsynlig forbli det. En mulig forklaring kan være malign arytmie. Om dette kan oppstå direkte trigget av AAS eller om det skjer sekundært til andre konsekvenser av AAS, f. eks. venstre ventrikelhypertrofi, kardiomyopati eller myokardinfarkt, er ukjent. For å komplisere problemstillingen ytterligere er det i aktuelle populasjon en utstrakt bruk av andre medikamenter og stoffer, eksempelvis diverse stimulanter som efedrin, koffein og amfetamin, som alle har arytmogene egenskaper. Alle disse stoffene er høyprevalente blant kroppsbyggere som bruker AAS. Insulininjeksjoner (insulin har anabole egenskaper) gir risiko for plutselig død pga. hypoglykemi. Et annet hensyn å merke seg er at medfødte arytmogene sykdommer, som lang QT-tid-syndrom og ARVC, også finnes blant den stadig økende populasjon av AAS-brukere. Hard fysisk trening kombinert med illegale stoffer kan meget vel trigge en malign arytmie hos slike personer. Det er kasuistiske rapporter om både atrieflimmer (34, 35) og ventrik-

keltakykardi (9, 17, 18), men gitt den store populasjonen vi her snakker om, er dette i beste fall bare en assosiasjon. I en interessant elektrofysiologisk studie fra Finland ble 15 styrkeløfter som brukte store doser AAS sammenlignet med 30 orienteringsløpere og 15 ikke-trente unge menn (124). QT-intervall og QT-dispersjon ble målt. I tillegg ble det gjort ekkokardiografi. Økt QT-dispersjon (forskjellen mellom lengste og korteste QT-intervall) er assosiert med økt risiko for arytmier (125-127). Hovedfunnet i studien var at orienteringsløperne hadde lengst QT-tid og styrkeløfterne kortest. Den siste gruppen hadde høyest forekomst av QT-dispersjon og orienteringsløperne minst. Artikkelforfatterne forklarer forskjellen mellom de to gruppene med at styrkeløfterne hadde venstre ventrikkelpertrofi med sannsynlig patologisk myokardstruktur, mens de utholdenhetstrente hadde en fysiologisk adaptiv hypertrofi. Korrigert for kroppsoverflate hadde faktisk orienteringsløperne større venstre ventrikkelmasse enn styrkeløfterne. I mangel på humane studier kan det også nevnes en eksperimentell studie (128) der rotter ble gitt suprafysiologiske doser nandrolone decanoate, og for første gang kunne man vise at kombinasjonen av trening og AAS førte til en økning av hjertets kollagenkonsentrasjon som var assosiert med aktivering av renin-angiotensin systemet. Disse patofysiologiske forandringene kan være et patologisk-anatomisk substrat for dannelse av og vedlikehold av maligne arytmier.

Konklusivt kan man si at AAS ser ut til å føre til en økt risiko for livstruende arytmier som kan lede til plutselig død, men de underliggende mekanismene er langt fra å være fullstendig forklart.

## Referanser

1. Pallesen S, Jøsendal O, Johnsen BH, Larsen S, Molde H (2006) Anabolic steroid use in high school students. *Subst Use Misuse*. 41:1705-17.
2. Pope HG Jr, Kanayama G, Athey A, Ryan E, Hudson JI, Baggish A (2014) The lifetime prevalence of anabolic-androgenic steroid use and dependence in Americans: current best estimates. *Am J Addict*. 23:371-375.
3. McKillop G, Todd IC, Ballantyne D. (1986) Increased left ventricular mass in a body-

- builder using anabolic steroids. *Brit J Sports Med*. 20:151-152
4. McNutt RA, Ferenchick GS, Kirlin PC et al (1988) Acute Myocardial Infarction in a 22-Year Old World Class Weight Lifter Using Anabolic Steroids. *Am J Cardiol* 62:164
5. Capezuto A, Achilli A, Serra N. Myocardial infarction in a 21-year-old body builder. *Am J Cardiol*. 1989;63:1539
6. Lyngberg KK. Myocardial infarction and death of a body builder after using anabolic steroids. *Ugeskr Læger*. 1991;153:587-8.
7. Ferenchick GS, Adelman S. Myocardial infarction associated with anabolic steroid use in a previously healthy 37-year-old weight lifter. *Am Heart J*. 1992;124:507-508
8. Kennedy C. Myocardial infarction in association with misuse of anabolic steroids. *Ulster Med J*. 1993;63:174-6
9. Appleby M, Fisher M, Martin M. (1994) Myocardial infarction, hyperkalaemia and ventricular tachycardia in a young male body-builder. *Int J Cardiol* 44:171-174
10. Huie MJ. (1994) An acute myocardial infarction occurring in an anabolic steroid user. *Med Sci Sports Exerc*. 26:408-413
11. Fisher M, Appleby M, Rittoo D et al. (1996) Myocardial infarction with extensive intracoronary thrombus induced by anabolic steroids. *Br J Clin Pract*. 50:222-3
12. Hourigan LA, Rainbird AJ, Dooris M. (1998) Intracoronary stenting for acute myocardial infarction (AMI) in a 24-year-old man using anabolic androgenic steroids. *Aust N Z Med* 28:838-9
13. Tischer KH, Heyny-von Haussen R, Mall G et al (2003) Koronar thrombosen und -ektasien nach langjähriger Einnahme von anabolen Steroiden. *Z Kardiol* 92:326-331
14. Güneş Y, Erbaş C, Okuyan E et al (2004) Myocardial infarction with intracoronary thrombus induced by anabolic steroids. *The Anatolian Journal of Cardiology* 4:357-8
15. Halvorsen S, Thorsby PM, Haug E (2004) Acute myocardial infarction in a young man who had been using androgenic anabolic steroids. *Tidsskr Nor Lægeforen* 124:170-2.
16. Wysoczanski M, Rachko M, Bergmann SR (2008) Acute myocardial infarction in a young man using anabolic steroids. *Angiology* 59(3):376-8
17. Mewis C, Spyridopoulos I, Kühnkamp V et al (1996) Manifestation of severe coronary heart disease after anabolic drug abuse. *Clin Cardiol* 19:153-5
18. Nieminen MS, Rämö MP, Viitasalo M et al (1996) Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weight lifters. *Eur Heart J* 17:1576-1583

19. Ment J, Ludman PF (2002) Coronary thrombus in a 23 year old anabolic steroid user. *Heart* 88(4):342
20. Mochizuki RM, Richter KJ (1988) Cardiomyopathy and cerebrovascular accident associated with anabolic-androgenic steroid use. *Phys Sportsmed* 16:109-14
21. Campbell SE, Farb A, Weber KT (1993) Pathologic remodeling of the myocardium in a weightlifter taking anabolic steroids. *Blood Press* 2:213-6
22. Dickerman RD, McConathy WJ, Schaller F et al (1997) Echocardiography in fraternal twin bodybuilders with one abusing anabolic steroids. *Cardiology* 88:50-51
23. Hausmann R, Hammer S, Betz P (1998) Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death - a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 111:261-264
24. Stevens QEJ, Dickerman RD, McConathy WJ et al (2002) Aortic and mitral valve thickening with concentric left ventricular hypertrophy in an elite bodybuilder: a biochemical and/or physiological adaptation? *Cardiology* 98:159-161
25. Mark PB, Watkins S, Dargie HJ (2005) Cardiomyopathy induced by performance enhancing drugs in a competitive bodybuilder. *Heart* 91:888
26. Frankle MA, Eichberg R, Zachariah SB (1988) Anabolic androgenic steroids and a stroke in an athlete: case report. *Arch Phys Med Rehabil* 69:632-3
27. Laroche GP (1990) Steroid anabolic drugs and arterial complications in an athlete - a case history. *Angiology* 41:964-9
28. Santamarina RD, Besocke AG, Romano LM et al (2008) Ischemic stroke related to anabolic abuse. *Clinical Neuropharmacology* 31:80-85
29. Youssef MY, Alqallaf A, Abdella N (2011) Anabolic androgenic steroid-induced cardiomyopathy, stroke and peripheral vascular disease *BMJ Case Rep*. 2011 Jun 30;2011. pii: bcr1220103650.
30. Shamloul RM, Aborayah AF, Hashad A, Abd-Allah F (2014) Anabolic steroids abuse-induced cardiomyopathy and ischaemic stroke in a young male patient. *BMJ Case Rep*. 2014 Feb 26;2014. pii: bcr2013203033.
31. Clark BM, Schofield RS (2005) Dilated cardiomyopathy and acute liver injury associated with combined use of ephedra, gamma-hydroxybutyrate, and anabolic steroids. *Pharmacotherapy* 25:756-61
32. Ferrera PC, Putnam DL, Verdile VP (1997) Anabolic steroid use as the possible precipitant of dilated cardiomyopathy. *Cardiology* 88:218-20
33. McCarthy K, Tang ATM, Dalrymple-Hay MJR et al (2000) Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management. *Ann Thorac Surg* 70:658-660
34. Lau DH, Stiles MK, John B et al (2007) Atrial fibrillation and anabolic steroid abuse. *Int J Cardiol* 117:e86-7
35. Sullivan ML, Martinez CM, Gallagher EJ (1999) Atrial fibrillation and anabolic steroids. *J Emerg Med* 17:851-7
36. Alvarado RG, Liu JY, Zwolak RM (2001) Danazol and limb-threatening arterial thrombosis: Two case reports. *J Vasc Surg* 34:1123-6
37. Falkenberg M, Karlsson J, Örténwall P (1997) Peripheral arterial thrombosis in two young men using anabolic steroids. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 13:223-226
38. Laroche GP (1990) Steroid anabolic drugs and arterial complications in an athlete - a case history. *Angiology* 41:964-9
39. Gaede JT, Montine TJ (1992) Massive pulmonary embolus and anabolic steroid abuse. *JAMA* 267:2328-9
40. Liljeqvist S, Helldén A, Bergman U et al (2008) Pulmonary embolism associated with the use of anabolic steroids. *Eur J Intern Med* 19:214-5
41. Menkis AH, Daniel JK, McKenzie FN et al (1991) Cardiac transplantation after myocardial infarction in a 24-year-old bodybuilder using anabolic steroids. *Clin J Sport Med* 1(2):138-40
42. Luke JL, Farb A, Virmani R et al (1990) Sudden cardiac death during exercise in a weight lifter using anabolic androgenic steroids: pathological and toxicological findings. *J Forensic Sci* 35:1441-47
43. Kennedy MC, Lawrence C (1993) Anabolic steroid abuse and cardiac death. *Med J Aust* 158:346-348
44. Dickerman RD, Schaller F, Prather I et al (1995) Sudden cardiac death in a 20-year-old bodybuilder using anabolic steroids. *Cardiology* 86:172-173
45. Hausmann R, Hammer S, Betz P (1998) Performance enhancing drugs (doping agents) and sudden death - a case report and review of the literature. *Int J Legal Med* 111:261-264
46. Fineschi V, Baroldi G, Monciotti F et al (2001) Anabolic steroid abuse and cardiac sudden death. A pathologic study. *Arch Pathol Lab Med* 125:253-255
47. Fineschi V, Riezzo I, Centini F et al (2007) Sudden cardiac death during anabolic steroid abuse: morphologic and toxicologic findings in two fatal cases of bodybuilders. *Int J Legal Med* 121: 48-53

48. Di Paolo M, Agozzino M, Toni C et al (2007) Sudden anabolic steroid abuse-related death in athletes. *Int J Cardiol* 114:114-7
49. Thiblin I, Lindquist O, Rajs J (2000) Cause and manner of death among users of anabolic androgenic steroids. *J Forensic Sci* 45:16-23
50. Salke RC, Rowland TW, Burke EJ (1985) Left ventricular size and function in body builders using anabolic steroids. *Med Sci Sports Exerc* 17:701-704
51. Pearson AC, Schiff M, Mrosek D et al (1986) Left ventricular diastolic function in weight lifters. *Am J Cardiol* 58:1254-1259
52. Urhausen A, Hölpes R, Kindermann W (1989) One- and two-dimensional echocardiography in bodybuilders using anabolic steroids. *Eur J Appl Physiol* 58:633-640
53. Zuliani U, Bernardini B, Catapano A (1989) Effects of anabolic steroids, testosterone, and HGH on blood lipids and echocardiographic parameters in body builders. *Int J Sports Med* 10:62-6
54. De Piccoli B, Giada F, Benetton A et al (1991) Anabolic steroid use in body builders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function. *Int J Sports Med* 12:408-412
55. Thompson PD, Sadaniantz A, Cullinane EM et al (1992) Left ventricular function is not impaired in weight-lifters who use anabolic steroids. *J Am Coll Cardiol* 19:278-82
56. Sachtleben TR, Berg KE, Elias BA (1993) The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness. *Med Sci Sports Exerc* 25:1240-5
57. Palatini P, Giada F, Garavelli G et al (1996) Cardiovascular effects of anabolic steroids in weight-trained subjects. *J Clin Pharmacol* 36:1132-1140
58. Yeater R, Reed C, Ullrich I et al (1996) Resistance trained athletes using or not using anabolic steroids compared to runners: effects on cardiorespiratory variables, body composition, and plasma lipids. *Br J Sports Med* 30:11-14
59. Dickerman RD, Schaller F, Zachariah, NY et al (1997) Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids. *Clin J Sports Med* 7:90-93
60. Dickerman RD, Schaller F, McConathy WJ (1998) Left ventricular wall thickening does occur in elite power athletes with or without anabolic steroid use. *Cardiology* 90:145-148
61. Karila TAM, Karjalainen JE, Mäntysaari MJ et al (2003) Anabolic androgenic steroids produce dose-dependent increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 24:337-343
62. Hartgens F, Cheriex EC, Kuipers H (2003) Prospective echocardiographic assessment of androgenic-anabolic steroids effects on cardiac structure and function in strength athletes. *Int J Sports Med* 24:344-351
63. Urhausen A, Albers T, Kindermann W (2004) Are the cardiac effects of anabolic steroid abuse in strength athletes reversible? *Heart* 90:496-501
64. Nottin S, Nguyen L-D, Terbah M et al (2006) Cardiovascular effects of androgenic anabolic steroids in male bodybuilders determined by tissue doppler imaging. *Am J Cardiol* 97:912-5
65. Krieg A, Scharhag J, Albers T et al (2007) Cardiac tissue doppler in steroid users. *Int J Sports Med* 28:638-643
66. D'Andrea A, Caso P, Salerno G et al (2007) Left ventricular early myocardial dysfunction after chronic misuse of anabolic androgenic steroids: a Doppler myocardial and strain imaging analysis. *Br J Sports Med* 41:149-155
67. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Picard MH, Hutter AM Jr, Pope HG Jr. (2010) Long-term anabolic-androgenic steroid use is associated with left ventricular dysfunction. *Circ Heart Fail.* 3:472-6
68. Angell PJ, Chester N, Green DJ, Shah R, Somauroo J, Whyte G, George K (2012) Anabolic steroid use and longitudinal, radial, and circumferential cardiac motion. *Med Sci Sports Exerc.* 44:583-90
69. Angell PJ, Ismail TF, Jabbour A, Smith G, Dahl A, Wage R, Whyte G, Green DJ, Prasad S, George K (2014) Ventricular structure, function, and focal fibrosis in anabolic steroid users: a CMR study. *Eur J Appl Physiol.* 114:921-8
70. Luijckx T, Velthuis BK, Backx FJ, Buckens CF, Prakken NH, Rienks R, Mali WP, Cramer MJ (2013) Anabolic androgenic steroid use is associated with ventricular dysfunction on cardiac MRI in strength trained athletes *Int J Cardiol.* 167:664-8
71. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G, Hudson JI, Lu MT, Hoffmann U, Pope HG Jr (2017) Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation.* 135:1991-2002
72. Grollman A, Harrison TR, Williams JR Jr. (1940) The effect of various steroid derivatives on the blood pressure of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 69:149-55
73. Brownie AC, Gallant S, Nickerson PA et al (1978) The occurrence of 11-deoxycorticosterone (DOC)-induced hypertension in the Long-Evans rat. *Endocr Res Commun* 5:71-80
74. Baker PJ, Ramey ER, Ramwell PW (1978) Androgen-mediated sex differences of car-



- diovascular responses in rats. *Am J Physiol* 235(2):H242-6
75. Gallant S, Alfano J, Chargin M et al (1992) The inhibition of rat adrenal cytochrome P-45011 beta gene expression by androgens. *Endocr Res* 18:145-61
  76. Ammar EM, Said SA, Hassan MS (2004) Enhanced vasoconstriction and reduced vasorelaxation induced by testosterone and nandrolone in hypercholesterolemic rabbits. *Pharmacol Res* 50:253-255
  77. Katz FH, Roper EF (1977) Testosterone effect on renin system in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 155:330-3
  78. Wagner D, Metzger R, Paul M et al (1990) Androgen dependence and tissue specificity of renin messenger RNA expression in mice. *J Hypertens* 8:45-52
  79. Beutel A, Bergamaschi CT, Campos RR (2005) Effects of chronic anabolic steroid treatment on tonic and reflex cardiovascular control in male rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 93:43-8
  80. Freed DL, Banks AJ, Longson D et al (1975) Anabolic steroids in athletics: crossover double-blind trial on weightlifters. *Br Med J* 2:471-3
  81. Holma P (1977) Effect of an anabolic steroid (metandienone) on central and peripheral blood flow in well-trained male athletes. *Ann Clin Res* 9:215-21
  82. Lenders JW, Demacker PN, Vos JA et al (1988) Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure, and liver function in amateur body builders. *Int J Sports Med* 9:19-23
  83. Riebe D, Fernhall B, Thompson PD (1992) The blood pressure response to exercise in anabolic steroid users. *Med Sci Sports Exerc* 24:633-7
  84. Kuipers H, Wijnen JA, Hartgens F et al (1991) Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver functions in body builders. *Int J Sports Med* 12:413-8
  85. Hartgens F, Kuipers H, Wijnen JAG et al (1996) Body composition, cardiovascular risk factors and liver function in long term androgenic-anabolic steroids using bodybuilders three months after drug withdrawal. *Int J Sports Med* 17:429-433
  86. Chung T, Kelleher S, Liu PY et al (2007) Effects of testosterone and nandrolone on cardiac function: a randomized, placebo-controlled study. *Clinical Endocrinology* 66: 235-245
  87. Grace F, Sculthorpe N, Baker J et al (2003) Blood pressure and rate pressure product response in males using high-dose anabolic androgenic steroids (AAS). *J Sci Med Sport* 6:307-12
  88. Sader MA, Griffiths KA, Skilton MR et al (2003) Physiological testosterone replacement and arterial endothelial function in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 59:62-7
  89. Ebenbichler CF, Sturm W, Gänzer H et al (2001) Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilatation is impaired in male body builders taking anabolic-androgenic steroids. *Atherosclerosis* 158:483-490
  90. Severo CB, Ribeiro JP, Umpierre D, Da Silveira AD, Padilha MC, De Aquino Neto FR, Stein R (2013) Increased atherothrombotic markers and endothelial dysfunction in steroid users. *Eur J Prev Cardiol*. 20:195-201
  91. Lane HA, Grace F, Smith JC et al (2006) Impaired vasoreactivity in bodybuilders using androgenic anabolic steroids. *Eur J Clin Invest* 36:483-8
  92. Santora LJ, Marin J, Vangrow J et al (2006) Coronary calcification in body builders using anabolic steroids. *Prev Cardiol* 9:198-201
  93. Hoff JA, Chomka EV, Krainik AJ et al (2001) Age and gender distributions of coronary artery calcium detected by electron beam tomography in 35,246 adults. *Am J Cardiol* 87:1335-9
  94. Mitchell TL, Pippin JJ, Devers SM et al (2001) Age- and sex-based nomograms from coronary artery calcium scores as determined by electron beam computed tomography. *Am J Cardiol* 87:453-6, A6
  95. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW (1975) Sex and age differences in human platelet aggregation. *Nature* 253:355-7
  96. Johnson M, Ramey E, Ramwell PW (1977) Androgen-mediated sensitivity in platelet aggregation. *Am J Physiol* 232:H381-5
  97. Uzunova A, Ramey E, Ramwell PW (1976) Effect of testosterone, sex and age on experimentally induced arterial thrombosis. *Nature* 261:712-3
  98. Uzunova AD, Ramey ER, Ramwell PW (1977) Arachidonate-induced thrombosis in mice: effects of gender or testosterone and estradiol administration. *Prostaglandins* 13:995-1002
  99. Emms H, Lewis GP (1985) Sex and hormonal influences on platelet sensitivity and coagulation in the rat. *Br J Pharmacol* 86:557-63
  100. Ferenchick G, Schwartz D, Ball M et al (1992) Androgenic-anabolic steroid abuse and platelet aggregation: a pilot study in weight lifters. *Am J Med Sci* 303:78-82
  101. Ajayi AA, Mathur R, Halushka PV (1995) Testosterone increases human platelet thromboxane A2 receptor density and aggregation responses. *Circulation* 91:2742-7
  102. Blamey SL, McArdle BM, Burns P et al (1984) A double-blind trial of intramuscular stanozolol in the prevention of postopera-

- tive deep vein thrombosis following elective abdominal surgery. *Thromb Haemost* 51:71-4
103. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenings of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256:2823-8
  104. Castelli WP, Anderson K (1986) A population at risk. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham Study. *Am J Med* 80(2A):23-32
  105. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC et al (1977) High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med* 62:707-14
  106. Jacobs DR Jr, Mebane IL, Bangdiwala SI et al (1990) High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 131:32-47
  107. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA et al (2005) Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 46:937-54
  108. Cheung MC, Albers JJ, Wahl PW et al (1980) High density lipoproteins during hypolipidemic therapy. A comparative study of four drugs. *Atherosclerosis* 35:215-28
  109. Taggart HM, Applebaum-Bowden D, Haffner S et al (1982) Reduction in high density lipoproteins by anabolic steroid (stanozolol) therapy for postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 31:1147-52
  110. Hurley BF, Seals DR, Hagberg JM et al (1984) High-density-lipoprotein cholesterol in bodybuilders v powerlifters. Negative effects of androgen use. *JAMA* 252:507-13
  111. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP et al (1989) Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA* 261:1165-8
  112. Frölich J, Kullmer T, Urhausen A et al (1989) Lipid profile of body builders with and without self-administration of anabolic steroids. *Eur J Appl Physiol* 59:98-103
  113. Glazer G (1991) Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels. A literature review. *Arch Intern Med* 151:1925-33
  114. Sachtleben TR, Berg KE, Cheatham JP (1997) Serum lipoprotein patterns in long-term anabolic steroid users. *Res Q Exerc Sport* 68:110-115
  115. Urhausen A, Torsten A, Kindermann W (2003) Reversibility of the effects on blood cells, lipids, liver function and hormones in former anabolic-androgenic steroid abusers. *J Steroid Biochem Mol Biol* 84(2-3):369-75
  116. Bonetti A, Tirelli F, Catapano A et al (2008) Side effects of anabolic androgenic steroid abuse. *Int J Sports Med* 29(8):679-87
  117. Applebaum-Bowden D, Haffner SM, Hazard WR (1987) The dyslipoproteinemia of anabolic steroid therapy: increase in hepatic triglyceride lipase precedes the decrease in high density lipoprotein2 cholesterol. *Metabolism* 36:949-52
  118. Ehnholm C, Huttunen JK, Kinnunen PJ et al (1975) Effect of oxandrolone treatment on the activity of lipoprotein lipase, hepatic lipase and phospholipase A1 of human postheparin plasma. *N Engl J Med* 292:1314-7
  119. Haffner SM, Kushwaha RS, Foster DM et al (1983) Studies on the metabolic mechanism of reduced high density lipoproteins during anabolic steroid therapy. *Metabolism* 32:413-20
  120. Kantor MA, Bianchini A, Bernier D et al (1985) Androgens reduce HDL2-cholesterol and increase hepatic triglyceride lipase activity. *Med Sci Sports Exerc* 17:462-5
  121. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP et al (1989) Contrasting effects of testosterone and stanozolol on serum lipoprotein levels. *JAMA* 261:1165-8
  122. Alén M, Rahnkila P, Marniemi J (1985) Serum lipids in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids. *Int J Sports Med* 6:139-44
  123. Hartgens F, Rietjens G, Keizer HA et al (2004) Effects of androgenic-anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein (a). *Br J Sports Med* 38:253-259
  124. Stolt A, Karila T, Viitasalo M (1999) QT interval and QT dispersion in endurance athletes and in power athletes using large doses of anabolic steroids. *Am J Cardiol* 84:364-6
  125. Higham PD, Campbell RW (1994) QT dispersion. *Br Heart J* 71:508-10
  126. Mänttari M, Oikarinen L, Manninen V et al (1997) QT dispersion as a risk factor for sudden cardiac death and fatal myocardial infarction in a coronary risk population. *Heart* 78:268-72
  127. Pye M, Quinn AC, Cobbe SM (1994) QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* 71:511-4
  128. Rocha FL, Carmo EC, Roque FR et al (2007) Anabolic steroids induce cardiac renin-angiotensin system and impair the beneficial effects of aerobic training in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 293:H3575-83