

Esteroides anabolizantes (II): Efecto de la toma continuada y simultánea sobre los niveles séricos del eje hipofiso gonadal

**Dr. Martínez, J.L., Dra. Agueralde, A., Dra. Camarero, A.,
Dr. Garde, A., Dra. Goñi, E., Dra. López, M^a. T., Sr. Ramos, C.**

RESUMEN

En este estudio hemos valorado las alteraciones inducidas por la ingesta de esteroides anabolizantes sobre las hormonas del eje hipofiso gonadal.

Se realizó el seguimiento durante meses mediante extracciones seriadas quincenales en dos atletas, hombre y mujer, de 38 y 28 años, que toman trenbolona, oxandrolona, boldenona, mesterolona, metenolona y testosterona. Las determinaciones realizadas fueron: progesterona, 17 alfa hidroxí-progesterona, testosterona, dehidroxiandrosterona, androstendiona, androstendiol, estradiol, FSH, LH, prolactina y SHBG, mediante métodos radioinmunométricos.

En los resultados observamos variaciones de los niveles de las diferentes hormonas analizadas, que muestran valores ascendentes con excepción de FSH, LH y prolactina, así como de la proteína transportadora SHBG, que descienden desde el momento en que se inicia la ingesta de drogas. Cuando ésta se suspende, todos los parámetros analizados vuelven rápidamente a la normalidad.

Palabras clave : Esteroides anabolizantes, eje hipofiso gonadal, métodos radioinmunométricos.

RESUME

L'objectif de cet étude a été l'estimation des changes induits par l'ingestion des stéroïdes androgène- anabolisants sur les hormones du axe gonado-hypophysaire.

Pendant neuf mois, et chaque quinze jours, on a fait des extractions du sang à deux athlètes, un homme et une femme, de 38 et 28 années respectivement, qui prenaient trenbolone, oxandrolone, boldenone, mesterolone, methenolone et testosterone. Les hormones analysées ont été progestérone, 17a hydroxy progestérone, prolactine, testostérone, androstérone et autres dérivés, FSH, LH et SBP, utilisant des méthodes radioimmunométriques (IRMA).

Nous avons observé modifications dans les taux des différentes hormones caractérisées par une augmentation de leurs niveaux (avec l'exception de FSH, LH, prolactine et aussi la protéine transportrice SBP) depuis le moment du commencement de l'ingestion des drogues, jusqu'à l'instant de l'arrêt. En ce moment tous les paramètres analysés retournent assez vite à leurs valeurs normaux.

Mots clés: Steroides androgène-anabolisants, axe gonado-hypophysaire, IRMA.

SUMMARY

The aim of this study has been to value the alterations due to the ingest of anabolic-androgenic steroids on the hormones of the HPG axis.

Along 9 months, and every 15 days, seried extractions were taken from two athletes, a man and a woman, aged 38 and 28. They were taking trenbolone, oxandrolone, boldenone, mesterolone, methenolone and testosterone. The determinations were: progesterone, 17a hydroxy progesterone, estradiol, testosterone, androstenediol and others derivatives, FSH, LH, prolactin and SBP by radioimmunometric methods.

We observed variations on the results on the levels of the different hormones analyzed. They show increasing values except FSH, LH, prolactin and also the carrier protein SBP from the moment the ingest of drugs begins. When such ingest stops, all the analyzed parameters become normal very quickly.

Key words: Anabolic-androgenic steroids, HPG axis, IRMA.

INTRODUCCION

Aunque hasta 1960 no se promulgaron en varios países las primeras leyes anti-doping^(12,14,20,81), la toma de sustancias estimulantes por parte de los deportistas no es un tema tan reciente: ya en el siglo III, el fisiólogo Filostrato decía que «los atletas deberían librarse de tomar ciertas medicinas para la estimulación»⁽⁴⁰⁾. Sin embargo, y a pesar de la creciente información sobre los efectos negativos que tiene sobre la salud el empleo de los EA, su consumo no sólo ha decrecido, sino que se ha extendido a ambientes alejados de la práctica deportiva de competición (pruebas físicas en oposiciones, mejora de aspecto físico, servicio militar, etc.) sin conocimiento de los riesgos que conllevan y fuera de todo control médico^(10,12,14,20,21,22,28,65,80,81). Por ello, las posibles patologías derivadas del aumento de los factores de riesgo originados por su consumo no competen ya sólo a la Medicina Deportiva, sino que se amplían prácticamente a todas las especialidades^(3,8,36,53,65,115,116,117,118).

En este trabajo pretendemos valorar fundamentalmente las diferentes modificaciones inducidas por la ingesta de los EA sobre el funcionamiento del eje hipófiso-gonadal mediante el control de los niveles séricos de las hormonas sexuales y algunos de sus metabolitos.

MATERIAL Y METODOS

Muestras séricas basales quincenales (n = 20) de dos deportistas (culturistas) de alta competición, hombre y mujer con 38 y 28 años respectivamente, estradas a lo largo de un periodo de 300 días de entrenamiento con toma continuada de EA y esporádica de otros medicamentos (bromocriptina, hGH, hCG, protectores hepáticos, vitaminas y minerales). Durante el primer y último mes no se tomaron medicamentos. Las determinaciones analíticas se realizaron por duplicado en la Unidad de Hormonas del laboratorio de M. Nuclear del Hospital de Navarra, mediante análisis radioinmunométrico (IRMA) y/o radioinmunológico (RIA).

Hormonas esteroideas

1.- Derivados del pregnano: PROGESTERONA o pregnen-3, 20 diona^(54,56,84,85); y 17-ALFA-HIDROXI-PROGESTERONA, pregnen 17 alfa-ol-2,20 diona^(1,47,97).

2.- Derivados del androstano: TESTOSTERONA o androsten 17 beta-ol-3 ona^(30,32,69); DESHIDROXIEPIANDROSTERONA o androsten 3 beta-ol-17 ona^(42,79,92); ANDROSTENDIONA o androsten 3, 17 diona⁽⁴⁶⁾ y ANDROSTENDIOL o 5 alfa-androsten-3 alfa-17 betadiol^(44,45,74).

3.- Derivado del esterano: ESTRADIOL o estratien-3, 17 betadiol^(55,118).

Hormonas gonadotróficas^(33,60,67,68,82,83)

1.- FSH u hormona estimulante del folículo⁽¹⁵⁾.

2.- LH u hormona luteinizante⁽¹⁵⁾.

3.- PROLACTINA u hormona luteotrópica ó LTH⁽¹⁵⁾.

Proteínas transportadoras

1.- SHBG (SBP) o globulina transportadora de hormonas sexuales.

Con los datos obtenidos se han realizado gráficas evolutivas separadas para ambos sujetos que muestran los cambios de niveles séricos durante el estudio, realizando las correlaciones entre los diferentes parámetros mediante la «r» de PEARSON.

RESULTADOS

* **Progesterona** (Fig. 1). Las concentraciones basales son similares en el hombre y en la mujer, siendo en el primero ligeramente superiores a las consideradas normales en los valores de referencia y con una meseta elevada en la parte final del entrenamiento que decae a valores basales con el cese de la medicación. En la mujer nos encontramos con que a partir del tercer mes desaparecen los picos que pudieran corresponder a los ciclos ovulatorios, con reaparición del mismo al término.

* **17-a-hidroxiprogesterona** (Fig.2). Este cetosteroide derivado de la progesterona tiene una gráfica evolutiva similar a aquella. Los niveles en el hombre son superiores a los de referencia y a los de la mujer que se mantienen dentro de los límites de normalidad.

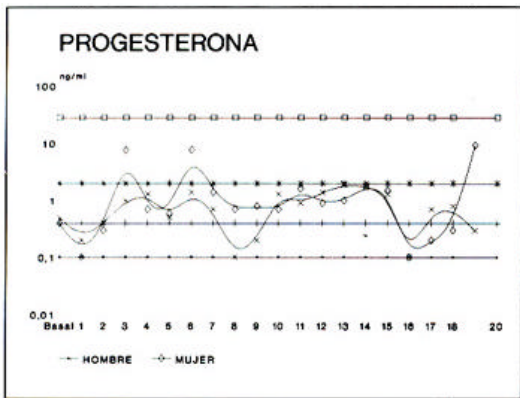


FIGURA 1.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 0,1 a 0,4 ng/ml en el hombre y de 2 a 28 ng/ml en la mujer.

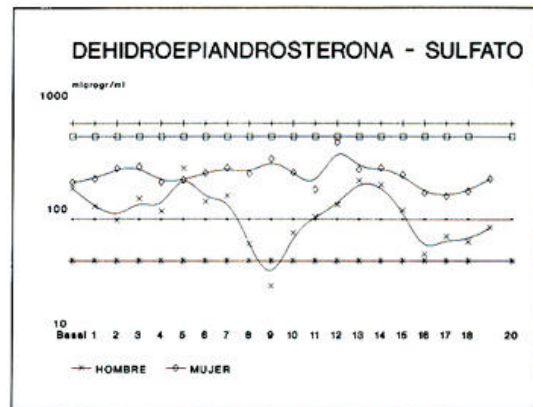


FIGURA 4- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 80 a 560 microgr/ml en el hombre y de 35 a 430 microgr/ml en la mujer.

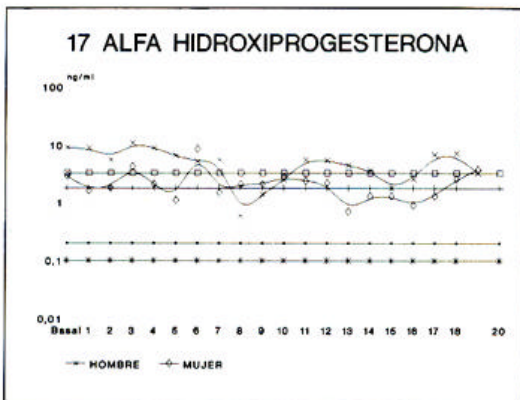


FIGURA 2.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 0,4 a 3,3 ng/ml en el hombre y de 0,1 a 4,8 ng/ml en la mujer.

* **Testosterona libre** (Fig. 3). Los niveles basales son normales, aumentando tras la ingesta de EA hasta 772 pg./ml en el hombre, (con un valor basal de 20 pg./ml), y hasta 332 pg./ml en la mujer, en la que el aumento es mayor en proporción (valor basal de 3,7 pg./ml). En el hombre los máximos coinciden en dos muestras con la toma de testosterona exógena y de HCG, dando lugar a una elevación de la concentración por una posible actividad sinérgica (13,113).

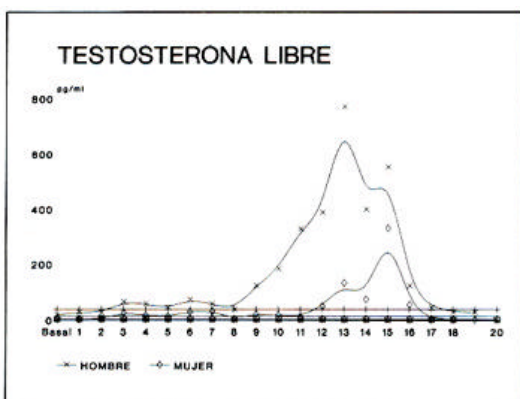


FIGURA 3- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 15 a 40 pg/ml en el hombre y de 0,5 a 3 pgr/ml en la mujer.

* **Dehidroepiandrosterona** (Fig. 4). Presenta niveles basales normales para ambos deportistas y ligeramente inferiores en el caso del hombre, con poca variabilidad a lo largo del trabajo. En el caso del hombre, a partir de una concentración basal de 150 microg./ml, se llega a un máximo de 176 microgr./ml, aunque con una caída previa por debajo de los niveles basales al inicio de la toma exógena de testosterona. Al suprimir la administración de hormonas las concentraciones caen por debajo de los niveles de referencia (68 microg./ml). La concentración basal en la mujer es superior a los niveles normales y asciende hasta 381 microg./ml, bajando a niveles normales al retirar las drogas.

* **Androstendiona** (Fig. 5). Los valores basales de los dos deportistas están en el rango normal de referencia en el período de máximo entrenamiento, que se corresponde con la mayor actividad hormonal y toma de sustancias dopantes, aumenta hasta 4 veces en el hombre y menos de 2 veces en la mujer, localizándose los picos máximos en torno a los de testosterona, progesterona y estradiol.

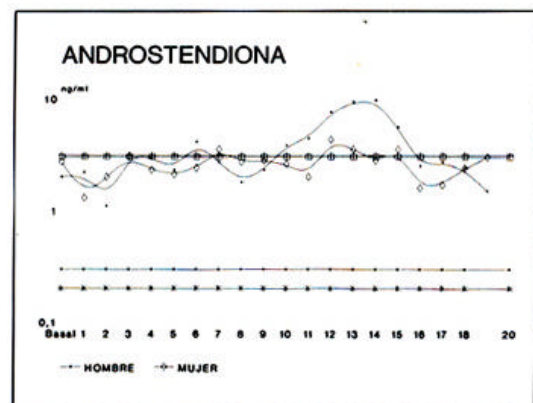


FIGURA 5- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 0,3 a 3,1 ng/ml en el hombre y de 0,2 a 3 ng/ml en la mujer.

* **Androstendiol** (Fig. 6). Curvas semejantes a las de testosterona, con niveles superiores en el hombre. Ambos poseen niveles basales normales que aumentan 12 veces en el hombre y hasta 40 en la mujer, con máximos de 37 y 26 nanog./ml frente a los valores iniciales de 3,2 y 0,7 para hombre y mujer respectivamente.

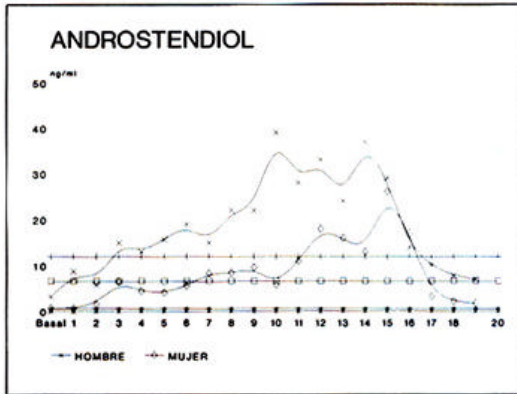


FIGURA 6.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 0,6 a 12,5 ng/ml en el hombre y de 0,1 a 6,6 ng/ml en la mujer.

* **Estradiol** (Fig. 7). En ambos casos los niveles iniciales son inferiores a los de referencia. En el período de mayor actividad el nivel en el hombre asciende hasta 168 pg./ml, siendo su concentración basal de 0,8 (aumenta 200 veces), mientras que en la mujer el aumento es menor, de 8,8 pg./ml hasta 58 en el pico máximo.

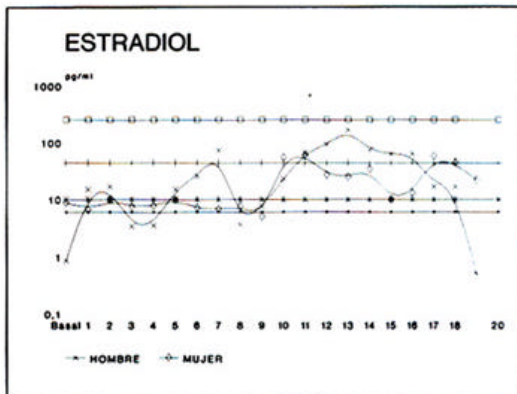


FIGURA 7.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 6 a 44 picogr/ml en el hombre y de 10 a 255 picogr/ml en la mujer.

* **Hormonas gonadotrópicas (FSH, LH y Prolactina)** (Fig. 8, 9,10). Las curvas evolutivas de la FSH y de la LH son idénticas en ambos sujetos. En el hombre se alcanzan niveles próximos a cero. En la mujer las variaciones son menores, partiendo de valores algo superiores, con un mínimo coincidente con el máximo de testosterona. La Prolactina desciende en ambos deportistas, manteniéndose en la mujer niveles

superiores a los del hombre, quizás justificables por la toma de bromocriptina.

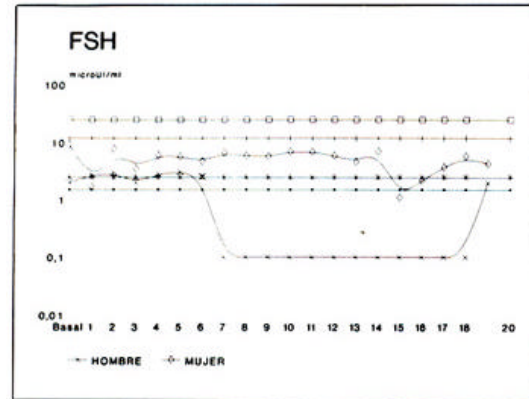


FIGURA 8.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 1,5 a 12 microUI/ml en el hombre y de 2,5 a 25 microUI/ml en la mujer.

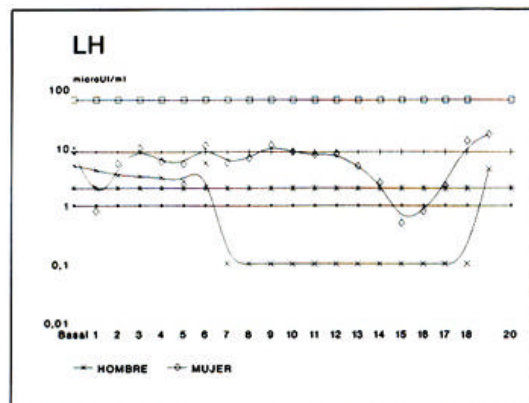


FIGURA 9.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 1 a 8,5 microUI/ml en el hombre y de 2 a 65 microUI/ml en la mujer.

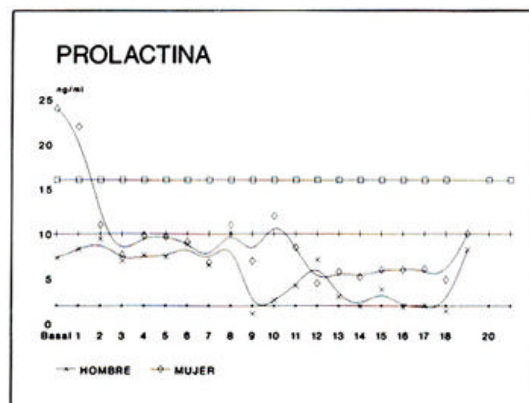


FIGURA 10.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 2 a 10 ng/ml en el hombre y de 2 a 16 ng/ml en la mujer.

* **Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG)** (Fig. 11). El incremento de la concentración de testosterona sérica se corresponde con una disminución de los niveles de SHBG, lo que implica, en este caso que la mayor parte de la testosterona se encuentra en

estado libre. Los niveles basales son ligeramente superiores en la mujer (47 nmol/l) que en el hombre (39 nmol/l), descendiendo desde el momento que comienza la toma exógena de esteroides anabolizantes y el entrenamiento.

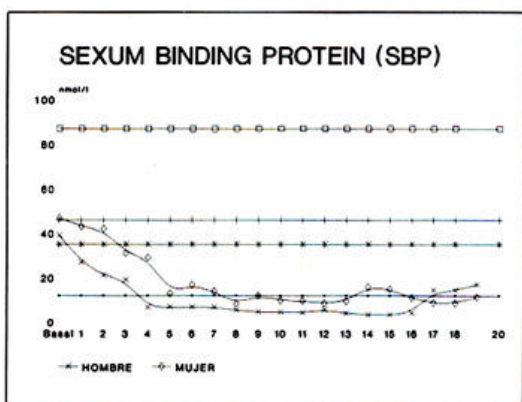


FIGURA 11.- Los valores de referencia, indicados en la gráfica por las rayas horizontales continuas, son de 12 a 46 nmol/l en el hombre y de 35 a 86 nmol/l en la mujer.

DISCUSION

Aunque el Comité Olímpico Internacional clasificó en 1.989 las sustancias utilizadas para doping en estimulantes, narcóticos, esteroides anabolizantes, diuréticos y agentes de enmascaramiento, desde un punto de vista práctico se pueden agrupar en dos grandes bloques, los de acción rápida (minutos u horas), utilizados antes de la competición, y los de efectos a largo plazo, empleados en periodos relativamente alejados de la misma para estimular el desarrollo muscular y la regeneración celular. En este grupo se incluyen la HGH (hormona de crecimiento), la eritropoyetina, las hormonas peptídicas relacionadas con los EA así como los propios EA (que originan aproximadamente el 50 % de los resultados positivos en los controles antidoping)^(6,48,75,112,113). Su efecto sería el de aumentar la masa magra corporal junto con una dieta y entrenamiento adecuados. En caso contrario puede incrementarse la fuerza muscular post-entrenamiento pero no la capacidad aeróbica de trabajo^(6,9,17,41,43,76).

La denominación correcta de los EA debería ser la de esteroides anabólico androgénicos, puesto que las dos funciones van asociadas en el mismo compuesto. La testosterona presenta ambos efectos: el masculinizante o androgénico y el anabólico^(2,23,56,64). Los EA de uso más frecuente son derivados de la testosterona, químicamente modificados para conseguir el máximo efecto anabólico y el mínimo efecto androgénico posible.

Entre los numerosos efectos adversos de los EA se encuentran el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hiperinsulinemia y alteración de la tolerancia de la glucosa^(19,57,58,114); variaciones en las fracciones lipoprotéicas^(19,49,87) y en los niveles de triglicéridos^(60,77); alteraciones en los factores de coagulación sanguínea; elevación de la tensión arterial, etc^(37,60,64). Estos efectos van a depender de: tipo y especificidad de la droga, dosis, vía, frecuencia y tiempo total de la administración, edad, sexo y situación físico-psíquica del atleta siendo su acción diferente en cada individuo^(53,112).

Como consecuencia de su empleo prolongado se puede dar un hipofuncionamiento de los sistemas hipófiso-tiroideo^(4,5,6,96) e hipófiso-gonadal, ya que la testosterona y el estradiol circulantes regulan la secreción de gonadotropinas mediante un mecanismo de feed-back negativo⁽¹⁵⁾, correspondiente al estado temporalmente hiperandrogénico.

En atletas varones adultos la administración de altas dosis de testosterona origina niveles suprafisiológicos de testosterona total^(4,5), testosterona libre^(2,4), androstendiona, dihidrotestosterona^(7,91) y estradiol. Estas tres últimas sustancias derivan del metabolismo periférico de la testosterona y/o de esteroides androgénicos aromáticos^(15,57,70). Asimismo puede dar lugar a un hipogonadismo hipogonadotrófico^(6,7,38,66,91,93).

En general, ejercicios repetitivos y cortos incrementan los niveles séricos de testosterona mientras que en los prolongados disminuyen. La disminución de la síntesis se produce por disminución de gonadotropinas, elevación de prolactina, cortisol y catecolaminas, y acúmulo de catabolitos indeseables^(24,25,100,101). En algunos estudios se ha observado que la variabilidad temporal de los niveles de testosterona es superior a las variaciones de la concentración de LH^(25,26).

La administración de testosterona da lugar a la aparición en orina de un epímero de función desconocida, la epitestosterona. Dado que la metabolización de la testosterona exógena es diferente de la de la endógena y la relación testosterona/epitestosterona es un indicio de su administración⁽⁵¹⁾, si en lugar de su toma aislada, se hace acompañada de epitestosterona, se puede obtener una relación normal en orina T/E, aumentando la posibilidad de eludir los controles, Asimismo pueden utilizarse hormonas estimulantes de la producción y

secreción de esteroides, como la LH y FSH aisladamente o mezcladas^(72,75).

Cambios sustanciales en las globulinas de transporte pueden dar lugar también a efectos significativos sobre la concentración de testosterona libre, ya que en parte ésta circula asociada a proteínas plasmáticas. La albúmina tiene gran capacidad de transporte, pero baja afinidad por la testosterona, al contrario que la globulina del complejo SHBG^(93,111).

Por otra parte la aparición de técnicas cada vez más sofisticadas para la detección de estas drogas ha hecho que sus consumidores recurran al empleo de péptidos que incrementan la producción de andrógenos, particularmente la gonadotropina coriónica humana (HCG), cuya estructura es similar a la de las gonadotropinas, En el varón actúa estimulando la producción de testosterona y por lo tanto de esteroides^(14,91,96). Este efecto se produce incluso en el caso de que se estén utilizando EA a altas dosis. Se utiliza igualmente la HCG para intentar prevenir la atrofia testicular que puede acompañar al uso de esteroides.

La hormona de crecimiento humana (HGH) es otra hormona peptídica que está siendo utilizada tanto por su acción anabolizante como para eludir el control antidoping^(18,31,34,104,105,106,107,108). Su producción responde al ejercicio^(39,59,95,96,102), con mayores incrementos en ejercicios intermitentes que en los continuos⁽⁸⁶⁾, y a la intensidad y duración del mismo⁽¹⁰³⁾. Su efecto más importante es sobre el desarrollo somático, reduciendo el metabolismo de glúcidos y proteínas^(16,26) y estimulando la movilización de los lípidos del tejido adiposo con un aumento de su oxidación⁽⁴⁸⁾, sobre todo si se combina con los EA^(48,90,109,110), incrementando en este caso la producción testicular de testosterona⁽¹³⁾. Los efectos reales del consumo de HGH durante el entrenamiento no están suficientemente definidos aunque podrían predecirse algunos en base a casos de

hipersecreción endógena^(105,106,109). Parece ser que la ingesta de concentraciones elevadas de HGH y arginina no está exenta de riesgos, pudiendo producir trastornos psicofísicos^(3,57,96,99), en tanto que su administración limitada no tendría efectos nocivos ni beneficiosos para el deportista⁽³³⁾. Por otro lado, la ingesta combinada de fármacos como la Levodopa (Sinemet) y aminoácidos como la arginina originan un incremento de los niveles de HGH a corto plazo, aunque sus efectos a largo tampoco se conocen bien.

En la valoración de los resultados del estudio vemos que la toma de EA y otras drogas se corresponde con una modificación más o menos variable de las concentraciones séricas de las hormonas y derivados analizados, aunque no se observa una correlación estadísticamente significativa al analizar la variabilidad de los resultados, sino únicamente una covariación de alguno de los parámetros estudiados (Fig. 12). Al igual que lo ocurrido cuando analizamos el efecto sobre los lípidos, llama la atención la rápida vuelta a la normalidad de todos los parámetros, aunque tampoco podamos valorar como en aquel caso las lesiones residuales o los efectos originados por ciclos repetidos de consumo.

	Hombre	Mujer
Progesterona	↑	↑
17 OH Progesterona	↓	↓
Testosterona	↑	↑
DHEA-S	↓	=
Androstendiona	↑	=
Androstendiol	↑	↑
Estradiol	↑	↑
FSH	↓	↓
LH	↓	↓
Prolactina	↓	↓
SBP	↓	↓

FIGURA 12.- En este cuadro reflejamos la tendencia general de las oscilaciones de las diferentes hormonas a lo largo del estudio.

BIBLIOGRAFIA

1. ABRAHAM, G.E.: «Radioimmunoassay of plasma 17-hydroxyprogesterone». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 33, 42, 1971.
2. ALEN, M.: «Androgenic steroids effects on liver and red cell». *British Journal Sports Medicine*, 19, 15-20, 1985.
3. ALEN, M., HAKKINEN, K., KOMI, P.V.: «Changes in neuromuscular performance and muscle fibre characteristics of elite power athlete self administering androgenic and anabolic steroids». *Acta Physiologica Scand*, 122, 535-544, 1984.
4. ALEN, M., RAKKILA, P.: «Effects and side-effects of hormone doping. Proceedings of World Symposium in Sport». Florencia, Mayo 1987.
5. ALEN, M., RAKKILA, P., MARNLEML, J.: «Serum lipide in power athletes self-administering testosterone and anabolic steroids». *International Journal of Sport Medicine*, (1), 6, 139-144, 1985.
6. ALEN, M., RAKKILA, P., REINILA, M., VIHKO, R.: «Androgenic-anabolic steroid effects on serum thyroid, pituitary and steroid hormones in athletes». *American Journal on Sport Medicine*, 15, 357-361, 1987.
7. ALEN, M., REINILA, M., VIHKO, R.: «Response of serum hormones to androgen administration in power athletes». *Medicine and Science in Sports and Exercise*, (11), 17, 354-359, 1985.
8. «American College of Sport Medicine position stand on the use of Anabolic Androgenic Steroids in Sport». *American Journal Sport Medicine*, 12, 13-18, 1984.
9. «American College of Sport Medicine position stand on the use of Anabolic Androgenic Steroids in Sport». *Sport Medicine Bulletin*, 19, 13-18, 1984.
10. «American College of Sport Medicine position statement on the use of Anabolic Androgenic Steroids in Sport». *Medicine Science Sports Exercise*, 19, 534-539, 1987.
11. BESSET, A., BONARDET, A., RONDOVIN, G., DESCOMPS, B., PASSQUANT, P.: «Increase in sleep related OH and secretion after chronic arginine aspartate administration in man». *Acta Endocrinologica*, 99, 18-23, 1982.
12. BOJE, O.: «A study of the means employed to raise the level of performance in sport». *Bull. Health Org. League Nations*, 8, 439-469, 1939.
13. BROOKS, R.V., COLLYER, S.P., KICMAN, A.T., SOUTHAN, O.J., WHEELER, M.A.: «Doping con HCO en el deporte y métodos para descubrirlo». *Archivos de Medicina del Deporte*, Vol. VII (25), 59-63, 1.990.
14. BUCKETT, A.H., COWAN, D.A.: «Misuse of drugs in sport». *Br. Journal Sports Medicine*, 112, 185-194, 1979.
15. BUTT, W.R.: «Gonadotrophins». En «Hormones in blood» Gray CH et James WTH. 3ª ed., Academic Press, London 147-177, 1.983.
16. CAMPBELL, J., RASTOGUI, K.S.: «Actions of growth hormone: enhancement of insulin utilization with inhibition of insulin effect on blood glucose in dogs». *Metabolism*, 18 (11), 930-944, 1969.
17. CATLIN, D.H., KAMMERER, R.C., HATTON, C.K. et al.: «Analytical chemistry at the games of the XXIIIrd Olympiade in Los Angeles». *Clinical Chemistry*, 33, 319-327, 1987.
18. CHINERY, S.: «In quest of size». L and S Research. Toms River, 1.984.
19. COHEN, J.: «Hypercholesterolemia in male power lifter using anabolic-androgenic steroids». *Physician and sports Medicine*, 16, 49-56, 1988.
20. COOPER, D.L.: «Drugs and the athlete». *J.A.M.A.*, 221, 1007-1011, 1972.
21. CORDER, B.W., DEZELSKY, T.L., TOOHEY, J.V. et al.: «An analysis of trend in drug use behaviour at five American Universities». *Journal School Health*, 44, 386-389, 1974.
22. «Council of Europe: Anti-Doping Convention». Strasbourg France; Council of Europe 1-19, 1989.
23. COX, T.C., JACOBS, M.R., LEBLANC, A.E., MARSHAM, J.A.: «Drugs and Drug abuse. A reference text». Edition Research Foundation. Toronto, Ontario. Canadá, 1983.
24. CUMMING, D.C., QUIGLEY, M.E., YEU, S.S.C.: «Acute suppression of circulating testosterone levels by cortisol in man». *Journal of Clinical endocrinology and Metabolism*, 57, 671-673, 1983.
25. CUMMING, D.C., BRUNSTING, L.A. III, STRICH, G., RIES, G.E., REBAR, R.W.: «Reproductive hormone increases in response to acute exercise in men». *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 18, 369-373, 1986.
26. «Council on Scientific Affairs. Drug abuse in athletes: Anabolic steroid and human growth hormone». *J.A.M.A.*, 259 (11), 1073-1075, 1988.
27. DAUGHEDAY, W.H.: «The anterior pituitary». In Wilson & Foster (eds.). *Williams Text book of Endocrinology* 7th ed: 577-611. WB Saunders. Philadelphia, 1.985.
28. DEZELSKY, T.L., TOOHEY, J.V., SHAW, R.S. et al. «Non-Medical Drug use. Behaviour at five United States Universities: a 15 year study». *Bull. Narc.*, 37, 49-53, 1985.
29. DONIKE, M., GEYER, H., KRAFT, M., RAUTH, S.: «Influencia a largo plazo del uso indebido de los esteroides anabolizantes sobre el perfil tiroideo». *Archivos de Medicina del Deporte*, Vol VII (26), 167-172, 1990.
30. DUNN, J.F., NISULA, B.L., RODBARD, D.: «Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone binding globulin and corticosteroid binding globulin in human plasma». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 53, 58-68, 1981.

31. «Editorial: California Sports Doctor defends the controlled use of a fad Drug by Olympic Athletes». People, Julio, 1984.
32. EKINS, R.P.: «Free hormones in blood». Journal of Clinical Immunoassay, 7 (2), 163-180, 1984.
33. FOREST, M.G., PUGEAT, M.: «Binding protein of steroid hormones». Colloque Inserm Vol. 149. John Libbey Eurotext-London and Paris, 1.986.
34. FORSYTH, A.: «Strong Medicine». Saturday Night, 5, 15-17, 1984.
35. FRANCHIMONT, P., BURGER, H.: «Human growth hormone and gonadotrophins in health and disease». American Elsevier Publishing Comp. N.Y., 1.975.
36. FRANKLE, M.A., CICERO, G.J., PAYNE, J.: «Use of androgens anabolic steroids by athletes». J.A.M.A., 252-482, 1984.
37. FREED, D.: «Anabolic steroids in athletics: crossover double blind trial on weightlifter». British Medical Journal, 2, 471-473, 1975.
38. FUJIOKA, M., SHINOHARA, Y., BABA, S., IRIE M., INONUE K.: «Acute suppression of endogenous testosterone levels by exogenous testosterone in normal men». Life Sciences, 41, 945-949, 1987.
39. GALBO, H.: «Hormonal and metabolic adaptation to exercise». Georg. Thieme Verlag., 1-116, N.Y., 1983.
40. GORDON, B.: «Grecian athletic training in the third century (A.D.)». Ann. Med. His., 6, 513, 1935.
41. HALLAGAN, J.B., HALLAGAN, L.F., SUYAER, M.B.: «Anabolic-androgenic steroid use by athletes». N. Eng. J. Med., 321 (15), 1042-1045, 1989.
42. HATCH, R.: «Hirsutism: implication, etiology, and manegement». American Journal of Obstetrics and Gynecology, 140, 815-818, 1981.
43. HAUPT, H.A.: «Anabolic steroid: a review of the literature». American Jomal Sports Medicine, 12, 469-484, 1984.
44. HORTON, R., HAWKS, D., LOBO, R.: «3-Alfa-17-beta androstanediol glucuronide in plasma. A marker of androgen action in Idiopathic hirsutism». Jomial Clinical Invest., 9, 1203, 1982.
45. HORTON, R., LOBO, R.: «Peripheral androgens and the role of androstanediol glucuronide». Clinical Endocrinology Metabolism, 15, 293, 1986.
46. HORTON, R., TAIT, J.: «Androstenediona production and interconversion rates. Measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone». Journal Clinical Invest., 45, 301, 1966.
47. HUGHES, I.A., WINTER, J.D.: «The application ora serum 17-OH-progesterone radioimmunoassay to the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia». Jomial of Pediatrics, 88, 766-773, 1976.
48. HUNTER, W.M., FONSEKA, C.C., PASSMORE, R.: «The role of growth hormone in the mobilization of fuel for muscular exercise». Quarterly Journal of Experimental Physilogy, 50, 406-416, 1965.
49. HURLEY, B.: «High density lipoprotein cholesterol in body builders and powers and power-lifters (negative effects of androgens)». Journal of the American Medical Association, 252, 507-513, 1984.
50. ISIDORI, A., LOMONACO, A., CAPPA, M.: «A study of growth hormone release in man after oral administration of amino-acids». Current Medical Research and Opinion, 7, 475-481, 1981.
51. KOREMAN, S.G., WILSON, H., LIPSETT, M.B.: «Isolation of 17-alfa-hydroxyandrost-4-en-ona (epitestosterone) from human urine». Journal Biology Chem., 239, 1004-1006, 1964.
52. KOSTYO, J.L., REAGAN, C.R.: «The biology of growth hormone». Pharmacology of applied Physiology, 52, 132-135, 1987.
53. KRUSKEMPER, H.: «Anabolic steroids». Academic Press N.Y. 1.968.
54. KUBASIK, N.P.: «Evaluation of a direct solid-phase radioimmunoassay for progesterone». Clinical Chemistry, 30, 284-286, 1984.
55. KUHN, F.E., MAX, S.R.: «Testosterone and muscle hypertrophy in female rats». Journal Applied Physiology, 59, 24-27, 1985.
56. LAMB, D.R.: «Anabolic steroids in athletes: how well do they work and how dangerous are they?». American Journal Sports Medicine, 12, 31-38, 1984.
57. LANDON, J.: «The effect of anabolic steroids in blood sugar and plasma insulin levels in man». Metabolism, 12, 924-935, 1963.
58. LASARRE, C., GIRARD, F., DURN, J., RAYNAUD, J.: «Kinetics of human growth hormone during submaximal exercise». Journal of Applied Physiology, 37 (6), 826-830, 1974.
59. LENDERS, J.: «Deleterious effects of anabolic steroids on serum lipoproteins, blood pressure and liver function in amateurs body builders». International Journal of Sports Medicine, 9, 19-23, 1988.
60. LINDSTEDT, G., LUNBERG, P.A., HAMMOND, G.L., VIHKO, R.: «Sex hormone-binding globulin-still many questions». Scand. Journal Clinical Laboratory Invest., 45, 1-60, 1985.
61. LINFOOT, J .A.: «Acromegaly and giantism». In: Daughaday Eds. Endocrine control of Growth. Elsevier North Holland Inc N.Y. 1981.
62. MACINTYRE, J.C.: «Growth hormone and athletes». Sports Medicine, 4, 129-142, 1987.
63. MANDIN, H.: «Erythropoyetin as possible substance for blood doping». II Congreso Mundial de la IAF sobre Doping en el deporte, 1989.
64. MANSO, R.: «Actividad biológica y mecanismo de acción de los esteroides anabólico androgénicos». Archivos de Medicina del Deporte, VII (28), 373-384, 1990.
65. MARTIKAINEN, H., ALEN, M., RAHKILA, P., VIHKO, R.: «Testicular responsiveness to human chorionic gonadotropin during transient hypogonadotropic hypogonadism induced by androgenic anabolic steroids in power athletes». Journal of Steroid Biochemistry, 25, 109-112, 1986.

66. MATHUR, R.S.: «Plasma androgens and sex hormone binding globulin (SHBG) in the evaluation of hirsute females». *Fertility and Sterility*, 35, 29-35, 1981.
67. MATHUR, R.S.: «Sex hormone binding globulin and androgenic function «Hirsutism and Virilism». Virendra Mahesh and RB Greenblatt Eds. Boston: John Wright PSG: 333-349, 1983.
68. MATSUMINE, H., YNAIHARA, T., TAMADA, T., YOSHIDA, M.: «Aromatization by skeletal muscle». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 63, 717-720, 1986.
69. McCANN, D., KIRKISH, L.: «Evaluation of free testosterone in serum». *Journal Clinical Immunoassay*, 8, 234-236, 1985.
70. MERIMEE, T.J.: «Growth hormone: secretion and action». De Groot Eds. *Endocrinology* Vol. I: 123-132. Grune and Stratton Inc N.Y., 1979.
71. METIVIER, G., GAUTHIER, R., DE LA CHEVREOTIERE, J., GRIMALA, D.: «The effect of acute exercise on the serum levels of testosterone and luteinizing hormone in human male athlete». *Journal Sports Medicine Physiology*, 20, 235-238, 1980.
72. MILLER, J.A. et al.: «Low sex hormone binding globulin levels in young women with diffuse hair loss». *British Journal of Dermatology*, 106, 331-336, 1982.
73. MORIMOTO, I., EDMISTON, A., HAWKE, D., HORTON, R.: «Studies on the origin of androstenediol glucuronide in youth and elderly men». *Journal Clinical and Endocrinology Metabolism*, 52, 772, 1981.
74. MURRAY, T.H.: «Human growth hormone in sport». *Physician Sport Medicine*, 14, 29-37, 1986.
75. MURRAY, T.H.: «The coercive power of drug in sport». *Hastings Center Rep.*, 13, 24-30, 1983.
76. OLSSON, A.: «Effects of oxandrolone on plasma lipoproteins and the intravenous fat tolerance in man». *Atherosclerosis*, 19, 337-346, 1974.
77. PARDRIGE, W.H.: «Transport of protein bound hormones into tissues in vivo». *Endocrine Reviews*, 2, 103-123, 1981.
78. PERETTI, E., FOREST, M.: «Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in human from birth to adulthood: evidence for testicular production». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 47, 572-577, 1978.
79. PLYMATE, S.R., PAULSEN, A., SMITH, M.L.: «The value of sex hormone binding globulin in clinical medicine». *The Ligand Review*, 3 (1), 7-11, 1981.
80. POPE, H.G., KATZ, D.L., CHAMPOUX, R. et al.: «Anabolic-androgenic steroid use among 1.010 college men». *Physiology Sports Medicine*, 16, 75-81, 1988.
81. «Proper and Improper use of drugs by athletes». Committee on the judiciary U.S. Senate n° 5270./02472: 180, 1984.
82. PUGAT, M., GARREL, D., ESTOUR, B., LEJEUNE, H., TOURNIAIRE, J., FOREST, M.G.: «Sex steroid binding protein in nonendocrine diseases». *Annals N.Y. Academic of Sciences*, 235-247, 1988.
83. RADWANSKA, E.: «Plasma progesterone levels in normal and abnormal early human pregnancy». *Fertility and Sterility*, 30, 398-402, 1978.
84. RADWANSKA, E.: «Single midluteal progesterone assay in the management of ovulatory infertility». *Journal of Reproductive Medicine*, 26, 85-89, 1981.
85. RAYNAUD, J., CAPDEROU, A., MARTINEAU, J.D., DORDACHAR, J., DURAN, J.: «Intersubjects variability in growth hormone time course during different types of work». *Journal of applied Physiology*, 56 (6), 1682-1687, 1983.
86. REEVES, R.: «Hyperlipidemia due to oxymetholone therapy». *Journal of the American Medical Association*, 36, 464-472, 1976.
87. REFETTOFF, S., FRANK, P.H., ROUBEBUCH, C., GROOT, J.: «Evaluation of pituitary function». *Endocrinology*, Vol I, 175-214. De Groot Eds. Grune & Stratton N.Y., 1979.
88. REICHLIN, S.: «Neuroendocrinology». In: Wilson & Foster Eds. *Williams Textbook of Endocrinology* 7th: 514-531. WB Saunders, Philadelphia, 1985.
89. ROGOL, A.D.: «Growth hormone: Physiology, Therapeutic use, and potential for abuse». *Exercise Sport Science Review*, 17, 353-377, 1989.
90. ROUKONEN, A., ALLEN, M., BOLTON, N., VIHKO, R.: «Response of serum testosterone and its precursor steroids SHBG and CBG to anabolic steroid and testosterone self administration in man». *Journal Steroid Biochemistry*, 23, 33-38, 1985.
91. RUEDI, B.: «Diagnostic strategy in hyperandrogenic syndrome». *Hormones Research*, 18, 117-124, 1983.
92. SCHURMEYER, T., KNUTH, U.A., KERNEN, L., NIESCHLAG, E.: «Reverse azospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone». *Lancet*, 1, 417-420, 1984.
93. SHEPHARD, R.J.: «Physiology and biochemistry of exercise». Preager Publisher, N.Y., 1982.
94. SHEPHARD, R.J., SIDNEY, K.H.: «Effects of physical exercise on plasma growth hormone and cortisol levels in human subjects». In: Wilmore & Keough Eds. *Exercise and Sport Sciences Reviews*: 1-30. Academic Press, N.Y., 1985.
95. SHEPHARD, R.J.: «Hormonal control system. Physiology and biochemistry of exercise». Preager Publisher: 291-304, 1982.
96. SHIMIZU, K.: «Synthesis of deuterium-labeled 17-hydroxi-progesterone suitable as an internal standard for isotope dilution mass spectrometry». *Steroids*, 51, 283-297, 1988.
97. SMALL, M., BEASTALL, G.H., SEMPLE, C.G., COWAN, R.A., FORBES, C.D.: «Alteration of hormone levels in normal males given the anabolic steroid stazonol». *Clinical Endocrinology*, 21, 49-55, 1984.
98. SNOCHOWKI, M., WOLINSKA-WITORT, E., PERKOWSKY, W.A.M.: «Steroid hormone receptors in skeletal muscle». In: *Byochemistry of Exercise*. B Saltin Eds.: 95-110. Human Kinetics Publisher, Illinois, 1986.

99. SUTTON, J.R., COLEMAN, M.J., CASEY, J., LAZARUS, L.: «Androgen responses during physical exercise». *British Medical Journal*, 1, 520-522, 1973.
100. SUTTON, J.R., COLEMAN, M.J., CASEY, J.: «Adrenocortical contribution to serum androgens during physical exercise». *Medicine and Science in Sport and Exercise*, 6, 72, 1974.
101. SUTTON, J.R., LAZARUS, L.: «Growth hormone in exercise: comparison of physiological and pharmacological stimuli». *Journal of applied Physiology*, 41 (4), 523-527, 1976.
102. SUTTON, R.J., JONES, N.L., TOEWS, C.J.: «Growth hormone secretion in acid-base alterations at rest and during exercise». *Clinical Science and Molecular Medicine*, 50, 241-247, 1976.
103. TAYLOR, W.M.: «Anabolic steroids and the athlete». McFarland & Company. Jefferson, N. Carolina, 1982.
104. TAYLOR, W.N.: «Growth hormone: preventing its abuse in sport». *Technology Review*, 88, 14, 1985.
105. TAYLOR, W.N.: «Hormonal manipulation». McFarland & Company. Jefferson, N. Carolina, 1985.
106. TOOD, T.: «The steroid dilemma». *Sport Illustrated*, 59, 62-66, 1983.
107. TOOD, T.: «The use of human growth hormone poses a grave dilemma for sport». *Sport Illustrated*, 60, 8-12, 1984.
108. UNDERWOOD, L.E.: «Report of the conference on uses and possible abuses of biosynthetic human growth hormone». *New England Journal Medicine*, 311, 606, 1984.
109. VAN ULIET, G., STYNE, D.M., KAPLAN, S.L.: «Growth Hormone treatment for short stature». *New England Journal Medicine*, 309, 1016, 1983.
110. VERMEULEN, A., VERDONC, K.L., VAN DER STRAETEN, M., ORIE, N.: «Capacity of testosterone binding globulin in human plasma and its influence on specific binding of testosterone and its clearance rate». *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 29, 1470-1480, 1969.
111. WILSON, P., GRIFFIN, J.E.: «The use and misuse of androgens». *Metabolism*, 29, 1278-1295, 1980.
112. WILSON, J.D.: «Androgen abuse by athletes». *Endocrinology Review*, 9, 189-199, 1988.
113. WOODWARD, T.: «Glucose intolerance and insulin resistance in aplastic anemia treated with oxymetholon». *E. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 53, 905-908, 1981.
114. WRIGHT, J.: «Anabolic steroids and sports». Sport Science Consultants. Natick MA, 1978.
115. WRIGHT, J.: «Anabolic steroids and sports». Sports Science Consultants. Vol. II. Natick MA, 1982.
116. WRIGHT, J.: «Anabolic steroids and athletics», in: Hutton & Miller Eds. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 8: 149-202. Mac Millan Publishing Company. N.Y., 1980.
117. XING, S., CEKAN, S.Z., DICZFALUSY, U. et al.: «Validation of radioimmunoassay for estradiol-17-beta by isotope dilution-mass spectrometry and by a test of radiochemical purity», *Clinica Chimica Acta*, 135, 189-201, 1983.
118. YESALIS III, C.E., WRIGHT, J.E., BAHRKE, M.S.: «Epidemiological and policy issues in the measurement of the long term health effects of anabolic androgenic steroids». *Sport Medicine*, 8 (3), 129-138, 1989.

Dirección para correspondencia

Dr. José Luis Martínez Rodríguez
Plaza Conde de Rodezno, 4 -5º Izda.
31003 PAMPLONA

RECIBIDO: 1/5/92