

Statusartikel

Anabole steroider og kardiovaskulær morbiditet

Josefine Windfeld-Mathiasen¹, Henrik Horwitz^{1, 2}, Tor Biering-Sørensen^{3, 4} & Flemming Javier Olsen^{3, 4, 5}

1) Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital, 2) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet, 3) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Herlev og Gentofte Hospital, 4) Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet, 5) Kardiologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2024;186:V04240260. doi: 10.61409/V04240260

HOVEDBUDSKABER

- 6,4% af mænd og 1,6% af kvinder har anvendt anabole steroider.
- Indtag af anabole steroider er forbundet med alvorlige kardiologiske bivirkninger, herunder hypertension og tromboemboli.
- Flere studier på området er nødvendige for at vejlede klinikere og sikre gruppen af patienter den bedst mulige opfølgning og behandling.

Androgene, anabole steroider (AAS) består af en lang række syntetiske derivater af det mandlige kønshormon testosteron, og på trods af en snæver terapeutisk indikation er forbruget et relativt udbredt fænomen [1, 2]. Stofferne entrerede elitesportsmiljøet helt tilbage i 1950'erne, og senere tilkom også fritidsmotionister [3]. I dag anslås livstidsprævalensen at være op mod 6,4% hos mænd og 1,6% hos kvinder [4]. Den effektive genvej til et veltrænet ydre er dog ikke helbredsmæssigt omkostningsfri. Bivirkningsprofilen indbefatter adskillige somatiske såvel som psykiske konsekvenser [5-7].

Testosteron som substitutionsbehandling hos midaldrende mænd er stigende i efterspørgsel, og de kardiovaskulære effekter af testosteron er omdiskuterede. Det har dog vist sig i TRAVERSE-studiet, at der hos testosteronbehandlede mænd med hypogonadisme og tidligere eller høj risiko for kardiovaskulær sygdom ikke er forskel på antallet af »major adverse cardiac events« bestående af kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi sammenlignet med placebo [8]. Det skal imidlertid nævnes, at der i studiet sås en øget forekomst af atrieflimren og lungeemboli hos de testosteronbehandlede.

For transkvinder med ønske om maskuliniserende effekt via testosteronbehandling sås tillige en øget risiko for akut myokardieinfarkt sammenlignet med ciskvinder, der ikke var i behandling [9]. Hvad angår misbrug med AAS, er det dog velkendt, at androgeneksponeringen langt overgår de terapeutiske doser ved substitutionsbehandling, hvorfor risikoprofilen ikke kan overføres direkte til denne gruppe af patienter [10]. Desuden ved vi, at misbrugere af AAS har en betragtelig øget dødelighed, og at en andel af de beskrevne dødsfald har en kardiovaskulær genese [11, 12].

Størstedelen af vores viden vedrørende de kardiovaskulære bivirkninger til AAS-misbrug beror sig på en kombination af kasuistikker, registerstudier samt mindre, kliniske studier med varierende grad af eksponering

samt potentielle bias fra blandingsmisbrug og selvrapportering.

Kardiovaskulære risikofaktorer

Blodtryk

Sammenhængen imellem forhøjet blodtryk og AAS-misbrug har været diskuteret i mange år. I mindre, kliniske studier har man dog fundet en association imellem øget 24-timersblodtryk og øget aortastivhed, og European Society of Cardiology/European Society of Hypertensions kliniske retningslinjer for arteriel hypertension fra 2018 fremhæver også AAS-misbrug som en risikofaktor for forhøjet blodtryk [13, 14].

Biokemi

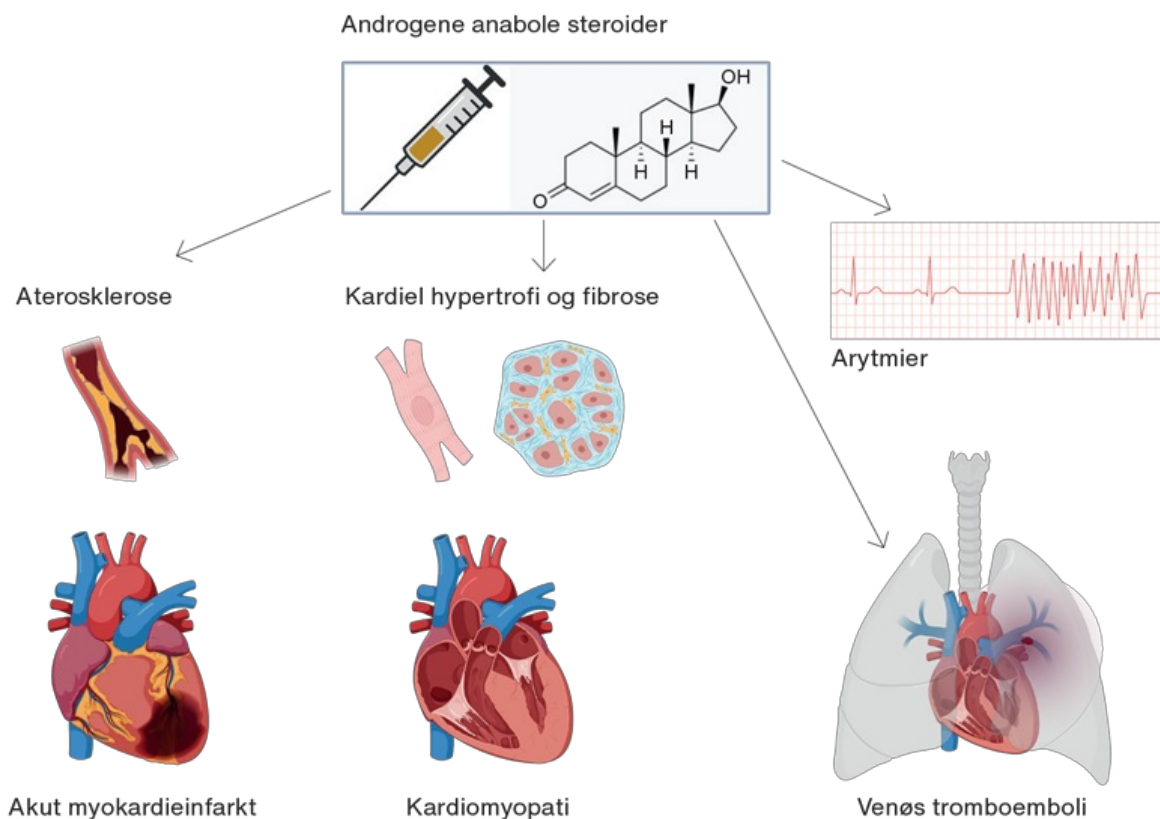
AAS-misbrug er i adskillige studier blevet forbundet med ændringer i plasmakoncentrationen af lipoproteiner med nedsat HDL-niveau og øget LDL-niveau til følge. Den fulde mekanisme for forskydningerne er ikke belyst, men overordnet set ændres koncentrationen af lipoproteiner både via lipolytisk aktivitet og påvirkning i antallet af receptorer gennem syntese af apolipoproteinerne A-I og B [15, 16].

En anden vigtig, biokemisk komponent er den potentielle effekt på koagulation og fibrinolyse. I et studie, der sammenlignede aktive og tidligere AAS-misbrugere med raske kontrolpersoner, har man fundet forskydning i prokoagulerende såvel som antikoagulerende parametre blandt aktive og tidligere AAS-misbrugere, men med øget trombindannelse, hvilket samlet set tyder på en trombogen effekt af AAS [17]. Derudover har man i et lignende studie observeret en nedsat fibrinolytisk evne blandt aktive AAS-misbrugere sammenlignet med både tidligere AAS-misbrugere og kontroller [18]. Foruden en formodet prokoagulerende effekt leder højdosis testosteron til sekundær erythrocytose, som ligeledes disponerer til trombose [19]. En interessant observation fra et nyligt studie, hvor man foretog serielle målinger blandt AAS-eksponerede, var, at koagulationsmarkører normaliserede sig efter ophør af misbrug [20]. Selv om flere studier har vist en påvirkning af flere biomarkører for koagulation og fibrinolyse, mangler der fortsat studier, der direkte kobler ændringer i sådanne markører til en øget risiko for trombose hos patienter med AAS-misbrug.

Kardiovaskulær morbiditet

Overordnet set er der i litteraturen beskrevet flere forskellige afarter af kardiovaskulær morbiditet, herunder koronar aterosklerose, myokardielle forandringer, arytmi og tromboemboliske komplikationer (**Figur 1**). Nedenfor følger en gennemgang af de mest veldokumenterede komplikationer, der kan opstå ved AAS-misbrug.

FIGUR 1 Oversigt over kardiovaskulære komplikationer ved misbrug af androgene anabole steroider.



Koronar aterosklerose

En naturlig konsekvens af de tidligere beskrevne biokemiske forandringer er koronar aterosklerose. Nyere klinisk forskning inden for området tyder på øget aterosklerose, som er visualiseret ved koronar CT-angiografi.

Et klinisk studie fra 2017 af Baggish et al påviste øget koronar aterosklerose hos 84 AAS-misbrugere med minimum to års eksponering for AAS sammenlignet med 53 kontroller. Desuden fandt man i studiet en dosis-respons-sammenhæng mellem livstidseksponering for AAS og graden af plaquevolumen, calciumscore, sværhedsgrad af stenose og antal afficerede koronarkar [21]. Det skal dog nævnes, at graden af aterosklerose hos størstedelen af misbrugerne var subklinisk, om end 5% allerede havde udviklet behandlingskrævende læsioner i form af perkutan koronarintervention på trods af deres unge alder. Det er uklart, hvorvidt disse forandringer er reversible, da der fortsat mangler longitudinelle studier til at undersøge forholdene i koronarkar efter ophør af AAS-misbrug.

To år senere fandt de Souza et al frem til et lignende resultat, da de undersøgte 20 unge, styrketrænede misbrugere og sammenlignede dem med aldersmatchede kontroller, idet de fandt signifikant flere plaques i koronarkar [22].

I 2022 rapporterede en norsk forskningsgruppe tilsvarende resultater, hvor hele 17% af de 41 misbrugere, der blev undersøgt, viste tegn på enten tidligere eller aktuel koronar aterosklerotisk sygdom [23]. I dette studiedesign var forsøgsdeltagerne alle eksponeret i betragteligt omfang med minimum tre års misbrug af AAS.

Hvad der gør fundene i disse nyere studier endnu mere interessante er, at der er tale om forholdsvis unge,

motionsaktive mænd med medianaldre på hhv. 42, 29 og 33 år, der på trods af dette har udviklet forstadier til alvorlig koronarsygdom [21-23]. Ligeledes er der på kasuistisk niveau beskrevet tilfælde af akut myokardieinfarkt blandt AAS-misbrugere [11].

Myokardielle forandringer

Steroiders effekt på skeletmuskulaturen er formentlig en af hovedårsagerne til, at misbrug med AAS er så udbredt. På samme vis er det veldokumenteret ved post mortem-studier, ekkokardiografi og MR-skanning, at både tidligere og aktuelle misbrugere af AAS udvikler hypertrofiske, myokardielle forandringer [21, 24-26], om end den underliggende mekanisme ikke er velbelyst og kan afspejle såvel en direkte effekt [27] som sekundære effekter af eksempelvis hypertension. Foruden strukturelle forandringer har talrige studier vist, at AAS-misbrugere er i øget risiko for venstre ventrikel-dysfunktion samt ultimativt hjertesvigt [26, 28].

I et klinisk studie fra 2018 af Rasmussen et al kombinerede man ekkokardiografi og hjerte-MR-skanning for at kunne belyse både strukturelle og funktionelle ændringer i myokardiet blandt 37 aktive og 33 tidligere misbrugere af AAS. Her fandt man, at aktive misbrugere af AAS havde større venstre ventrikel-masse, nedsat venstre ventrikel-uddrivningsfraktion og diastolisk dysfunktion. Ydermere viste tidligere misbrugere tegn til subklinisk nedsat systolisk funktion i form af nedsat deformation af venstre ventrikel målt ved global longitudinal strain [26]. Dette kunne potentielt tyde på en reversibilitet i strukturelle og funktionelle forandringer efter ophør af AAS, men med en vis grad af persisterende, nedsat systolisk funktion, om end fundene mangler validering i longitudinelle studier. Ved MR-skanning af hjertet fandt man ikke tegn til myokardiel fibrose hos hverken tidligere eller aktive AAS-misbrugere [26].

Arytmi

En række pludselige og uventede dødsfald blandt unge bodybuildere har ledt til spekulationer omkring arytmogene egenskaber ved AAS [25]. En række mindre studier har undersøgt EKG-fund blandt AAS-misbrugere tydende på, at disse har abnorm repolarisering, som kunne disponere til ventrikulære arytmier. Abnorm repolarisering har dog typisk været mest udtalt blandt misbrugere med patologisk venstre ventrikel-hypertrofi. I forlængelse heraf har post mortem-studier af AAS-misbrugere afsløret makroskopiske og histologiske forandringer i hjertet som potentielle arytmi substrater – det være sig hypertrofi eller infarktvæv med fibrose i hjertemusklens [11].

AAS-misbrugernes morfologiske ændringer i hjertet disponerer således til arytmier. Baseret på dyrestudier har der været spekuleret i, om excessiv androgen eksponering i sig selv kunne føre til arytmier, men en sådan direkte arytmi effekt er ikke veldokumenteret [29].

Tromboemboliske komplikationer

Som tidligere beskrevet giver AAS anledning til en forskydning i prokoagulerende retning. I samklang hermed fandt man i et større, dansk registerstudie desuden en statistisk signifikant overhyppighed af venøs tromboemboli blandt AAS-misbrugere sammenlignet med baggrundsbefolkningen [6]. Kasuistisk er der i litteraturen ligeledes beskrevet flere tilfælde af dyb venetrombose og lungeemboli, ligesom tilfælde af cerebral venetrombose er blevet observeret blandt i øvrigt raske, unge mænd med AAS-eksponering [30].

Diskussion

Vi har i ovenstående gennemgået potentielle kardiovaskulære bivirkninger associeret til misbrug af AAS. Sammenfattende peger litteraturen på, at AAS disponerer til kardiovaskulær morbiditet, herunder forhøjet blodtryk og venøs tromboemboli. Data på området sløres af misbrugernes generelle risikoadfærd med samtidig

eksponering for andre illegale stoffer og kriminalitet [5]. Begrebet »androgene, anabole steroider« er desuden komplekst, da der er tale om en hel gruppe af kemiske stoffer med større eller mindre grad af testosteronlignende effekt [5].

I den kliniske, kardiologiske hverdag er gruppen af AAS-misbrugere vanskelig at behandle, hvilket yderligere kompliceres af sidemisbrug og psykiske bivirkninger, der også er en udfordring i forhold til kompliance. Overordnet set mangler der fortsat studier til at vejlede monitorering og behandling af disse patienter samt til at belyse spontanforløbet ved ophør af misbrug.

Konklusion

AAS er forbundet med kardiologisk morbiditet, heriblandt aterosklerose, myokardielle forandringer og tromboemboli. Litteraturen inden for området er begrænset, og yderligere forskning er nødvendig for at sikre gruppen af patienter den bedst mulige opfølgning og behandling.

Korrespondance *Flemming Javier Olsen*. E-mail: flemming.j.olsen@gmail.com

Antaget 25. juli 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk 14. oktober 2024

Interessekonflikter Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Referencer findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://www.ugeskriftet.dk)

Artikelreference *Ugeskr Læger* 2024;186:V04240260

doi [10.61409/V04240260](https://doi.org/10.61409/V04240260)

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Anabolic steroids and cardiovascular morbidity

Abuse of androgenic anabolic steroids (AAS) is associated with a range of cardiovascular side effects, summarized in this review. Apart from being linked to cardiovascular risk factors such as hypertension and dyslipidaemia, AAS abuse is associated with coronary atherosclerosis and imparts a pro-coagulative state, predisposing to thromboembolic disease. Finally, AAS abuse leads to left ventricular hypertrophy and dysfunction, which can ultimately result in heart failure. However, evidence is scarce, and further studies are needed to guide the optimal follow-up and treatment for these patients.

REFERENCER

1. Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/ (11. okt 2023)
2. Nieschlag E, Vorona E. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: medical consequences of doping with anabolic androgenic steroids: effects on reproductive functions. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):R47-R58. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0080>
3. Yesalis CE, Bahrke MS. History of doping in sport. *Int Sports Studies.* 2003;24(1):42-76.
4. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS et al. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol.* 2014;24(5):383-98. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2014.01.009>
5. Windfeld-Mathiasen J, Christoffersen T, Horwitz H. Bivirkninger ved anabole steroider. *Ugeskr Læger.* 2022;184:V06220373.
6. Horwitz H, Andersen JT, Dalhoff KP. Health consequences of androgenic anabolic steroid use. *J Intern Med.* 2019;285(3):333-

340. <https://doi.org/10.1111/joim.12850>
7. Windfeld-Mathiasen J, Christoffersen T, Strand NAW et al. Psychiatric morbidity among men using anabolic steroids. *Depress Anxiety*. 2022;39(12):805-812. <https://doi.org/10.1002/da.23287>
 8. Lincoff AM, Bhasin S, Flevaris P et al. Cardiovascular safety of testosterone-replacement therapy. *N Engl J Med*. 2023;389(2):107-117. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215025>
 9. Nota NM, Wiepjes CM, de Blok CJM et al. Occurrence of acute cardiovascular events in transgender individuals receiving hormone therapy. *Circulation*. 2019;139(11):1461-1462. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038584>
 10. Westerman ME, Charchenko CM, Ziegelmann MJ et al. Heavy testosterone use among bodybuilders: an uncommon cohort of illicit substance users. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(2):175-82. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.10.027>
 11. Hernández-Guerra AI, Tapia J, Menéndez-Quintanal LM, Lucena JS. Sudden cardiac death in anabolic androgenic steroids abuse: case report and literature review. *Forensic Sci Res*. 2019;4(3):267-273. <https://doi.org/10.1080/20961790.2019.1595350>
 12. Windfeld-Mathiasen J, Heerfordt IM, Dalhoff KP et al. Mortality among users of anabolic steroids. *JAMA*. 2024;331(14):1229-1230. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.3180>
 13. Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL et al. Increased blood pressure and aortic stiffness among abusers of anabolic androgenic steroids: potential effect of suppressed natriuretic peptides in plasma? *J Hypertens*. 2018;36(2):277-285. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001546>
 14. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
 15. Achar S, Rostamian A, Narayan SM. Cardiac and metabolic effects of anabolic-androgenic steroid abuse on lipids, blood pressure, left ventricular dimensions, and rhythm. *Am J Cardiol*. 2010;106(6):893-901. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.05.013>
 16. Smit DL, Grefhorst A, Buijs MM et al. Prospective study on blood pressure, lipid metabolism and erythrocytosis during and after androgen abuse. *Andrologia*. 2022;54(4):e14372. <https://doi.org/10.1111/and.14372>
 17. Chang S, Rasmussen JJ, Frandsen MN et al. Procoagulant state in current and former anabolic androgenic steroid abusers. *Thromb Haemost*. 2018;118(4):647-653. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1636540>
 18. Sidelmann JJ, Gram JB, Rasmussen JJ, Kistorp C. Anabolic-androgenic steroid abuse impairs fibrin clot lysis. *Semin Thromb Hemost*. 2021;47(1):11-17. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1714398>
 19. Coviello AD, Kaplan B, Lakshman KM et al. Effects of graded doses of testosterone on erythropoiesis in healthy young and older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(3):914-9. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1692>
 20. Camilleri E, Smit DL, van Rein N et al. Coagulation profiles during and after anabolic androgenic steroid use: data from the HAARLEM study. *Res Pract Thromb Haemost*. 2023;7(7):102215. <https://doi.org/10.1016/j.rpth.2023.102215>
 21. Baggish AL, Weiner RB, Kanayama G et al. Cardiovascular toxicity of illicit anabolic-androgenic steroid use. *Circulation*. 2017;135(21):1991-2002. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026945>
 22. de Souza FR, Dos Santos MR, Porello RA et al. Diminished cholesterol efflux mediated by HDL and coronary artery disease in young male anabolic androgenic steroid users. *Atherosclerosis*. 2019;283:100-105. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.006>
 23. Fyksen TS, Vanberg P, Gjesdal K et al. Cardiovascular phenotype of long-term anabolic-androgenic steroid abusers compared with strength-trained athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2022;32(8):1170-1181. <https://doi.org/10.1111/sms.14172>
 24. Adami PE, Koutlianos N, Baggish A et al. Cardiovascular effects of doping substances, commonly prescribed medications and ergogenic aids in relation to sports: a position statement of the sport cardiology and exercise nucleus of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(3):559-575. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab198>
 25. Darke S, Torok M, Duflou J. Sudden or unnatural deaths involving anabolic-androgenic steroids. *J Forensic Sci*. 2014;59(4):1025-8. <https://doi.org/10.1111/1556-4029.12424>
 26. Rasmussen JJ, Schou M, Madsen PL et al. Cardiac systolic dysfunction in past illicit users of anabolic androgenic steroids. *Am Heart J*. 2018;203:49-56. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2018.06.010>
 27. Marsh JD, Lehmann MH, Ritchie RH et al. Androgen receptors mediate hypertrophy in cardiac myocytes. *Circulation*. 1998;98(3):256-61. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.3.256>

28. Søndergaard EB, Thune JJ, Gustafsson F. Characteristics and outcome of patients with heart failure due to anabolic-androgenic steroids. *Scand Cardiovasc J.* 2014;48(6):339-42. <https://doi.org/10.3109/14017431.2014.976837>
29. Abdollahi F, Joukar S, Najafipour H et al. The risk of life-threatening ventricular arrhythmias in presence of high-intensity endurance exercise along with chronic administration of nandrolone decanoate. *Steroids.* 2016;105:106-12. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2015.12.002>
30. Sveinsson O, Herrman L. Cortical venous thrombosis following exogenous androgen use for bodybuilding. *BMJ Case Rep.* 2013;2013:bcr2012008638. <https://doi.org/10.1136/bcr-2013-008638>