



DOI: 10.5281/zenodo.8213059

UDC: 615.357:577.175.62:616.697

IMPACTUL STEROIZILOR ANABOLIZANȚI ȘI MECANISMUL DE AFECTARE A FUNCȚIEI REPRODUCTIVE

IMPACT OF ANABOLIC STEROIDS AND IMPAIRMENT MECHANISM OF REPRODUCTIVE FUNCTION

Mariana Creciu*Laboratorul de andrologie, urologie funcțională și medicină sexuală, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova***Rezumat**

Introducere. Factorul masculin reprezintă aproximativ 30-50% din infertilitate. O cauză comună a infertilității masculine este abuzul de substanțe anabolizante. Interesul bărbaților pentru exercițiile de forță a contribuit la utilizarea excesivă a steroizilor anabolizanți, suplimentelor sportive și a altor substanțe auxiliare, pentru îmbunătățirea forței musculare, fără a atrage atenție la efectele secundare pe termen lung. Studiul a fost realizat cu scopul de a investiga efectul substanțelor anabolizante asupra fertilității masculine.

Materiale și metode. A fost efectuată căutarea în bazele de date Scopus, Pubmed, Medline, Science Direct, Google Scholar, folosind indici Medical Subjects Headings (MeSH) și cuvintele cheie „steroidi androgeni anabolizanți”, „testosteron”, „infertilitate masculină”, „spermatogeneză”. Din 7170 de articole extrase inițial, în urma revizuirii titlului, rezumatului și criteriilor de includere și excludere, în studiul final au fost incluse 43 de articole.

Rezultate. Medicamentele anabolizante au efecte pe termen lung asupra sistemului reproductiv masculin și perturbă spermatogeneza prin patru mecanisme distincte, inclusiv efecte directe asupra gameților, modificarea axei hipotalamo-hipofizo-gonadice, disfuncție erectilă și scăderea libidoului. Reducerea producției de testosteron endogen și suprimarea spermatogenezei are loc prin inhibarea feedback-ului negativ al nivelurilor de hormon luteinizant și hormon foliculostimulant. Majoritatea reacțiilor adverse sunt reversibile după întreruperea tratamentului, dar utilizarea pe termen lung, în timpul vârstelor reproductive și în stadiile de dezvoltare testiculară, perturbă parametrii spermatozoizilor. Nu au fost raportate suficiente informații despre timpul necesar pentru restabilirea fertilității masculine după întreruperea tratamentului.

Concluzie. Utilizarea steroizilor anabolizanți are efecte adverse evidente asupra sănătății reproductive masculine. Steroidii anabolizanți pot fi benefici când sunt utilizați cu scop terapeutic, utilizarea lor în scopuri non medicale sau abuzul, duce la afectarea funcției axei hipotalamo-hipofizo-gonadice, creșterea fragmentării ADN-ului, apoptoza spermatozoizilor și la reducerea calității spermei. Sunt necesare mai multe studii cu o abordare metodologică și statistică adecvată, pentru aprecierea efectelor și mecanismelor de afectare legate de consumul de substanțe asupra fertilității masculine.

Cuvinte cheie: steroidi anabolizanți, androgeni, testosteron, spermatogeneză, infertilitatea masculină

Summary

Introduction. The male factor accounts for approximately 30-50% of infertility. A common cause of male infertility is the abuse of anabolic substances. Men's interest in strength training has contributed to the excessive use of anabolic steroids, sports supplements and other auxiliary substances, to improve muscle strength, without paying attention to the long-term side effects. The study was conducted to investigate the effect of anabolic substances on male fertility.

Materials and method. Scopus, Pubmed, Medline, Science Direct, Google Scholar databases were searched using the Medical Subjects Headings index and the keywords "anabolic androgenic steroids", "testosterone", "male infertility", "spermatogenesis". From the initial 7170 articles extracted, after reviewing the title, abstract and inclusion and exclusion criteria, we included 43 articles in the final study.

Results. Anabolic drugs have long-term effects on the male reproductive system and disrupt spermatogenesis through four distinct mechanisms, including direct effects on gametes, alteration of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis, erectile dysfunction, and decreased libido. Reducing endogenous testosterone production and suppressing spermatogenesis takes place by inhibiting the negative feedback of luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels. Most side effects are reversible after discontinuation of treatment, but long-term use during reproductive ages and testicular development stages disturbs sperm parameters. Insufficient information has been reported on the time required to restore male fertility after discontinuation of treatment.

Conclusions. The use of anabolic steroids has obvious adverse effects on male reproductive health. Anabolic steroids can be beneficial when used therapeutically, their non-medical use or abuse leads to impairment of hypothalamic-pituitary-gonadal functions, increased DNA fragmentation and sperm apoptosis and reduced sperm quality. More studies with an appropriate methodological and statistical approach are needed to assess the effects and mechanisms of impact related to substance use on male fertility.

Keywords: anabolic steroids, androgens, testosterone, spermatogenesis, male infertility

Introducere

Infertilitatea este definită ca incapacitatea de a concepe după 12 luni de act sexual regulat (>3 ori pe săptămână), fără contracepție [1].

Prevalența globală a infertilității reprezintă aproximativ 15% dintre cupluri, până la jumătate dintre ele fiind cauza infertilității masculine [2]. Infertilitatea masculină este cauza a peste 50% din problemele de infertilitate în cuplu. Factorul

masculin este considerat principala cauză a infertilității în 20%, iar în 30-40% joacă un rol contributiv de infertilitate primară [3, 4].

Sistemul endocrin este principalul reglator al funcției reproductive masculine [5]. Aceasta depinde de o interacțiune complexă a hormonilor, este un proces care necesită coordonarea exactă a axei hipotalamo-hipofizo-gonadică (testiculară) (axa HPG) prin stimularea hormonală și inhibarea feedback-ului [6]. Coordonarea axei HPG este necesară pentru funcția fiziologică normală a testiculelor, inclusiv fertilitatea masculină normală și producția de testosteron [7].

Hormonul de eliberare a gonadotropinei (GnRH) este sintetizat de hipotalamus și stimulează hipofiza anterioară să secrete gonadotropine, hormonul luteinizant (LH) și hormonul foliculostimulant (FSH). FSH acționează asupra celulelor Sertoli, care accelerează maturarea spermatogonială. În celulele Leydig, LH menține producția intratesticulară de testosteron [8].

Nivelul de testosteron testicular trebuie să fie mult mai mare decât cel din ser, pentru a susține spermatogeneza normală. Acest testosteron intratesticular crește indirect maturarea celulelor germinale, ca urmare a acțiunilor sale asupra celulelor Sertoli [9]. Tulburările hormonale sunt doar una din cauzele principale ale infertilității la bărbați (aproximativ 1-2%), tratamentul acestor tulburări oferă pacienților o abordare personalizată pentru păstrarea și restabilirea fertilității [10].

Cauzele frecvente ale infertilității masculine includ tulburări genetice, hormonale, tulburări imunologice și anticorpi anti-spermatozoizi, patologii testiculare, obstrucția tractului genital, boli sistemice și afecțiuni inflamatorii, cum ar fi epididimo-orchita. Medicamentele administrate incorect sau abuziv sunt implicate în etiopatogenia disfuncției reproductive [11, 12].

Tulburările hormonale pot fi împărțite în două categorii: cele caracterizate printr-o lipsă de hormoni și cele caracterizate printr-un exces de hormoni [13].

Nivelul insuficient de testosteron intratesticular duce la o scădere a secrețiilor de GnRH, FSH și LH printr-un control cu feedback negativ. Modulatorii secreției de GnRH includ opioidele, catecolaminele, steroizii anabolizanți (SA), prostaglandinele, insulina și kisspeptinele. Administrarea exogenă a testosteronului și abuzul de SA poate afecta funcția axei hipotalamo-hipofizo-testiculare, creșterea fragmentarea ADN-ului și apoptoza spermatozoidelor [12, 14].

Această cercetare își propune să evalueze datele disponibile cu privire la impactul negativ asupra fertilității masculine al medicamentelor utilizate în scopuri nonmedicale de către bărbați. Este studiat impactul asupra spermatogenezei, a parametrilor spermogramei, și impactul asupra funcției sexuale. Studiul evidențiază funcția axei hipotalamo-hipofizo-testiculare și influența SA asupra activității axei HPG.

Materiale și metode

În conformitate cu scopul studiului, căutarea a fost efectuată în bazele de date Scopus, Pubmed, Medline,

Science Direct, Google Scholar, folosind indici *Medical Subjects Headings (MeSH)* și căutări relevante de cuvinte cheie precum „steroidi androgeni anabolizanți”, „steroidi”, „androgeni”, „anabolice”, „abuz”, „testosteron”, „infertilitate masculină”, „spermatogeneza”. Dintre un total de 7170 de articole extrase, în urma revizuirii titlului, rezumatului și criteriilor de includere și excludere, în final au fost revizuite 43 articole. Criteriile de includere au fost: studii clinice randomizate, studii caz-control, studii transversale, studii de cohortă, studii clinice, articole publicate numai în limba engleză. Criteriile de excludere au fost: publicate sau studii acceptate irelevante, publicații repetate, rapoarte cu caz unic, editoriale, scrisori către editor sau comentarii și articole de recenzii.

Rezultate

Căutarea inițială a literaturii a identificat un total de 7170 de articole în toate bazele de date. După aplicarea criteriilor de includere/excludere menționate mai sus, au fost recrutate 188 de articole potențiale, care au analizat în mod specific consecințele andrologice ale SA la bărbați. Nu a fost detectată nici o relevanță științifică directă în 96 articole suplimentare care au fost omise și 43 de studii au fost incluse în cercetarea dată. În plus, aceste articole au fost clasificate în funcție de tipul de substanțe utilizate de către tineri, mecanism de afectare hormonală și a spermogramei, persoane sportive și non sportive.

Din cele 43 de studii incluse, 13 articole au investigat impactul steroizilor anabolizanți asupra fertilității masculine, a fost comparat efectul SA, atât la utilizatorii amatori care frecventează sălile de sport, cât și profesioniști sportivi.

În 21 articole au fost prezentate date despre mecanismul de afectare a testosteronului endogen în urma utilizării abuzive a SA, a fost identificat reducerea hormonului luteinizant (LH), hormonului de stimulare foliculară (FSH) și creșterea nivelului de estradiol. În mod similar, s-au observat niveluri reduse de globuline care leagă hormonii sexuali la utilizatorii de SA, în comparație cu lotul de control ce nu au administrat steroizi. În consecință, ginecomastia, acneea, căderea părului și scăderea volumului testiculelor au fost raportate destul de frecvent ca posibile efecte secundare în timpul utilizării SA.

În alte 9 studii au fost evaluați parametrii spermatozoidelor, s-a observat o reducere a numărului total de spermatozoizi și a morfologiei spermatozoidelor la utilizatorii de SA, în comparație cu lotul de control. A fost detectată o reducere semnificativă a concentrației de spermatozoizi în urma utilizării de testosteron exogen.

Discuții

Testosteronul este cel mai puternic androgen natural și steroid anabolic original, produs în primul rând în testicule, de către celulele Leydig, deși o cantitate mică este secretată de glandele suprarenale. Efectele fiziologice ale testosteronului pot fi împărțite în „androgenice” și „anabolice”. Efectele androgenice includ dezvoltarea caracteristicilor sexuale secundare masculine, cum ar fi creșterea părului facial și corporal, activitatea glandelor sebacee, maturarea spermatozoidelor și a libidoului [15].

Efectele anabolice ale testosteronului includ retenția de azot, sinteza proteinelor și a colagenului. Testosteronul asigură echilibrul pozitiv de azot prin sinteza proteinelor și inhibarea degradării proteinelor. Aceste efecte joacă un rol cheie în maximizarea creșterii musculare [15, 16].

Păstrarea funcției testiculare și a capacității de reproducere rămâne o provocare continuă. Excesul de testosteron poate fi cauzat fie de administrarea de testosteron exogen, fie de sinteza de testosteron endogen. Se știe că testosteronul exogen scade testosteronul intratesticular și, astfel, afectează spermatogeneza. Testosteronul acționează ca un inhibitor de feedback negativ asupra secreției hipotalamice de GnRH în testicul. Acesta are un impact indirect care este considerat a fi cauzat de aromatizarea testosteronului în estradiol. Excesul de testosteron în fluxul sanguin poate suprima axa HPG, ceea ce va duce la afectarea spermatogenezei [17].

Supraproducția de testosteron poate apărea ca urmare a tratamentului terapeutic, dar și ca urmare a utilizării ilicite a steroizilor anabolizanți. Sunt un grup de compuși derivați ai testosteronului și au acțiuni similare atunci când sunt administrați într-o doză adecvată [18].

În ciuda faptului că au un rol terapeutic în medicină, SA sunt frecvent utilizat abuziv de către bărbați pentru a atinge niveluri suprafizice de androgeni și pentru a crește forța și masa musculară [19]. La nivel mondial, prevalența utilizării SA pe parcursul vieții este estimată la 1-5%. Mai multe serii de cazuri la bărbații care frecventează sala de sport au constatat că prevalența utilizării SA este de 15-30% [20].

În anul 2022, prevalența globală a utilizatorilor de SA, care au solicitat îngrijire medicală, este estimată la 37,12% [21].

Androgenii joacă un rol crucial în reglarea funcției sexuale masculine, acționând fie la nivel central, fie la nivel periferic. Utilizarea SA perturbă axa HPG într-un mecanism similar cu testosteronul exogen, astfel suprimă producția endogenă de testosteron și spermatogeneza la bărbați și duce la hipogonadism hipogonadotrop prin suprimarea secreției de gonadotropine din hipofiză [22].

Nivelurile ridicate de testosteron din sânge oferă feedback hipotalamusului pentru a suprima secreția de GnRH, precum și feedback-ul către glanda hipofizară, făcându-l mai puțin sensibil la stimulii GnRH [23].

Glanda hipofizară folosește nivelurile de testosteron din sânge pentru a determina cât de mult FSH și LH trebuie eliberat atât pentru testosteron, cât și pentru producția de spermatozoizi. Atunci când unui bărbat i se administrează testosteron exogen, hipotalamusul și hipofiza cred că testiculul funcționează deja, iar secreția FSH și LH este suprimată [24].

Acest lucru duce ulterior la o scădere a FSH și LH care are ca rezultat o scădere a testosteronului intratesticular (ITT) și a producției generale de testosteron. Terapiile exogene cu testosteron pot suprima producția de testosteron intratesticular într-un asemenea grad încât spermatogeneza poate fi compromisă dramatic, inhibarea sa poate duce la azoospermie sau oligospermie cu motilitate redusă și / sau modificări morfologice ale materialului seminal. Suprimarea

ITT poate duce la disfuncție testiculară permanentă, hipogonadism și infertilitate [25, 26, 27].

Durata suprimării axei HPG este foarte variabilă și depinde de mai mulți factori, inclusiv de diferențele dintre opțiunile de SA, cantitatea utilizată și durata de utilizare. Spermatogeneza se reface de obicei după 4-6 luni după întreruperea tratamentului cu SA, dar poate dura până la 3 ani pentru restabilirea ei [28].

În unele cazuri, axa HPG nu se poate recupera niciodată complet, iar pacientul poate avea o disfuncție permanentă a axei HPG [29, 30], în timp ce unele studii sugerează că bărbații mai tineri pot avea o probabilitate mai mare de normalizare a axei HPG după încetarea SA [31].

Este probabil ca bărbații mai tineri cu niveluri inițiale mai ridicate de testosteron și o durată mai scurtă de utilizare a dozei mici de SA au mai multe șanse să recupereze rapid și complet pulsația GnRH și secreția de gonadotropină în comparație cu utilizatorii mai în vârstă de SA, datorită unei axe HPG mai „elastice” [32].

După cum am menționat anterior, testosteronul exogen și SA inhibă axa HPG, ducând la hipogonadism hipogonadotrop, scăderea testosteronului seric, scăderea ITT și atrofie testiculară. Deși aceste efecte sunt bine documentate în literatură, unele studii au constatat că 25% dintre clinicieni au folosit testosteronul exogen ca tratament empiric pentru infertilitatea masculină idiopatică [33]. O concentrație adecvată de ITT este esențială pentru spermatogeneza normală, astfel încât corectarea hipogonadismului de bază este cel mai important aspect al restabilirii nivelurilor de ITT și al tratării infertilității masculine induse de SA [28, 34].

Modificările descrise anterior ale axei HPG, induse de utilizarea SA, provoacă în cele din urmă o afectare a volumului testiculelor, deoarece tubulii seminiferi reprezintă mai mult de 90% din volumul testicular și deteriorarea lor induce contracția testiculelor [35].

Infertilitatea după utilizarea SA se poate manifesta printr-o varietate de anomalii ale spermogramei, cum ar fi oligozoospermia, azoospermia sau defecte ale motilității și morfologiei spermatozoidilor. Afectarea calității spermei, spermatozoidii anormali și hipocinetici pot persista în ciuda restabilirii spermatogenezei normale după stimularea cu hormonul gonadotropină corionică umană (HCG) la utilizatorii de SA [36, 37, 38].

Concentrațiile de testosteron în rândul abuzatorilor de SA au fost încă sub limitele normei după 6 luni de sevră. Cu toate acestea, steroidogeneza a fost suficientă pentru a menține producția de spermatozoizi [39].

Oligozoospermia și azoospermia induse de AS se rezolvă de obicei după 4-12 luni, deși efectele negative asupra calității spermei pot persista mai mult timp sau pe termen nelimitat [40].

În urma unui studiu efectuat în 2006, Liu PY a examinat reversibilitatea contracepției hormonale masculine și a constatat că 67% dintre bărbați și-au recuperat spermatogeneza în 6 luni, 90% în 12 luni și 100% în 24 de luni [41, 42].

Unii clinicieni pledează pentru tratamentul conservator al azoospermiei cauzate de SA, cu terapia medicamentoasă

rezervată până la 24 de luni, având în vedere posibilitatea recuperării spontane. Deși timpul de recuperare a spermatogenezei pare să varieze foarte mult de la un pacient la altul, unele dovezi sugerează că odată cu creșterea vârstei și a duratei de utilizare, par să reducă semnificativ probabilitatea de recuperare a spermatogenezei [43].

Concluzii

Utilizarea steroizilor anabolizanți nu a fost un subiect major de discuție în medicină până de curând. Pe măsura creșterii numărului de utilizatori de steroizi anabolizanți, problema necesită mai multă atenție și studii suplimentare pentru a înțelege mecanismul de influență și afectare a funcției reproductive.

Utilizarea excesivă a medicamentelor SA are efecte adverse pe termen lung asupra sănătății reproductive masculine. Medicamentele sunt benefice atunci când sunt utilizate cu scop terapeutic, abuzul duce la afectarea funcțiilor

hipotalamo-hipofizo-gonadale, creșterea fragmentării ADN-ului, apoptoza spermatozoizilor și la reducerea calității spermei. Sunt necesare mai multe studii cu o abordare metodologică și statistică adecvată, pentru aprecierea efectelor și mecanismelor de afectare legate de consumul de substanțe asupra fertilității masculine. Există multe lacune în cunoștințele noastre despre gestionarea utilizării SA. Cele mai importante lacune se referă la efectele acestora pe termen lung asupra sănătății reproductive masculine și complicațiilor induse de SA. Pe măsură ce prevalența utilizării SA și vârsta paternității continuă să crească, crește probabilitatea de a întâlni bărbați cu infertilitate indusă de SA. Medicii trebuie să sfătuiască pacienții într-un mod sănătos și fără judecăți să încurajeze întreruperea imediată a SA. Ar trebui să existe o conduită de diagnostic complet care să cuprindă examenul fizic, analiza materialului seminal și evaluarea profilului hormonal.

Bibliografie

1. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen. World Health Organization; 2010.
2. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update*. 2017;23(6):660-680. doi:10.1093/humupd/dmx021
3. Esteves SC, Hamada A, Kondray V, Pitchika A, Agarwal A. What every gynecologist should know about male infertility: an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(1):217-229. doi:10.1007/s00404-012-2274-x
4. Agarwal A. The Role of Contemporary Andrology in Unraveling the Mystery of Unexplained Male Infertility. *The Open Reproductive Science Journal*. 2011;3(1):27-41. doi:https://doi.org/10.2174/1874255601103010027.
5. Dutta S, Sengupta P, Muhamad S. Male reproductive hormones and semen quality. *Asian Pacific Journal of Reproduction*. 2019;8(5):189. doi:https://doi.org/10.4103/2305-0500.268132.
6. Ajayi AF, Akhigbe RE, Ajayi LO. Hypothalamic-pituitary-ovarian Axis in Thyroid Dysfunction. *West Indian Med J*. 2013;62(9):835-838. doi:10.7727/wimj.2013.038
7. Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male. *Urol Clin North Am*. 2016;43(2):151-162. doi:10.1016/j.ucl.2016.01.001
8. Santos D, Payan-Carreira R. Molecular Signaling in Spermatogenesis and Male Infertility.; 2019. doi:https://doi.org/10.1201/9780429244216.
9. Lipshultz LI, Howards SS, Niederberger CS, eds. Infertility in the Male. Cambridge University Press; 2009. doi:https://doi.org/10.1017/cbo9780511635656.
10. Kim HH, Schlegel PN. Endocrine manipulation in male infertility. *Urol Clin North Am*. 2008;35(2):303-x. doi:10.1016/j.ucl.2008.01.003
11. Leslie SW, Soon-Sutton TL, Khan MAB. Male Infertility. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; March 3, 2023.
12. Ajayi AF, Akhigbe RE. The physiology of male reproduction: Impact of drugs and their abuse on male fertility. *Andrologia*. 2020;52(9):e13672. doi:10.1111/and.13672
13. Haywood S, Lam I, Laborde EL, Brannigan R. Male Infertility. Springer; Berlin/Heidelberg, Germany; 2020.
14. Gurung P, Yetiskul E, Jialal I. Physiology, Male Reproductive System. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; May 1, 2023.
15. Vingren JL, Kraemer WJ, Ratamess NA, Anderson JM, Volek JS, Maresh CM. Testosterone physiology in resistance exercise and training: the up-stream regulatory elements. *Sports Med*. 2010;40(12):1037-1053. doi:10.2165/11536910-000000000-00000
16. Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2010;365(1546):1557-1569. doi:10.1098/rstb.2009.0258
17. Sengupta P, Dutta S, Karkada IR, Chinni SV. Endocrinopathies and Male Infertility. *Life (Basel)*. 2021;12(1):10. Published 2021 Dec 22. doi:10.3390/life12010010
18. Handelsman DJ. Commentary: androgens and "anabolic steroids": the one-headed janus. *Endocrinology*. 2011;152(5):1752-1754. doi:10.1210/en.2010-1501
19. Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol*. 2014;24(5):383-398. doi:10.1016/j.annepidem.2014.01.009
20. Bonnacaze AK, O'Connor T, Burns CA. Harm Reduction in Male Patients Actively Using Anabolic Androgenic Steroids (AAS) and Performance-Enhancing Drugs (PEDs): a Review. *J Gen Intern Med*. 2021;36(7):2055-2064. doi:10.1007/s11606-021-06751-3
21. Amaral JMX, Kimergård A, Deluca P. Prevalence of anabolic steroid users seeking support from physicians: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022;12(7):e056445. Published 2022 Jul 4. doi:10.1136/bmjopen-2021-056445
22. Anawalt BD. Diagnosis and Management of Anabolic Androgenic Steroid Use. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(7):2490-2500. doi:10.1210/jc.2018-01882
23. Levy S, Arguello M, Macki M, Rao SD. Pituitary Dysfunction Among Men Presenting with Hypogonadism. *Curr Urol Rep*. 2019;20(11):78. Published 2019 Nov

16. doi:10.1007/s11934-019-0935-z
24. Plant TM, Marshall GR. The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. *Endocr Rev.* 2001;22(6):764-786. doi:10.1210/edrv.22.6.0446
25. McLachlan RI, O'Donnell L, Meachem SJ, et al. Hormonal regulation of spermatogenesis in primates and man: insights for development of the male hormonal contraceptive. *J Androl.* 2002;23(2):149-162.
26. Crosnoe LE, Grober E, Ohl D, Kim ED. Exogenous testosterone: a preventable cause of male infertility. *Transl Androl Urol.* 2013;2(2):106-113. doi:10.3978/j.issn.2223-4683.2013.06.01
27. Tatem AJ, Beilan J, Kovac JR, Lipshultz LI. Management of Anabolic Steroid-Induced Infertility: Novel Strategies for Fertility Maintenance and Recovery. *World J Mens Health.* 2020;38(2):141-150. doi:10.5534/wjmh.190002
28. Tan RS, Scally MC. Anabolic steroid-induced hypogonadism--towards a unified hypothesis of anabolic steroid action. *Med Hypotheses.* 2009;72(6):723-728. doi:10.1016/j.mehy.2008.12.042
29. Menon DK. Successful treatment of anabolic steroid-induced azoospermia with human chorionic gonadotropin and human menopausal gonadotropin. *Fertil Steril.* 2003;79 Suppl 3:1659-1661. doi:10.1016/s0015-0282(03)00365-0
30. Schürmeyer T, Knuth UA, Belkien L, Nieschlag E. Reversible azoospermia induced by the anabolic steroid 19-nortestosterone. *Lancet.* 1984;1(8374):417-420. doi:10.1016/s0140-6736(84)91752-5
31. Moretti E, Collodel G, La Marca A, Piomboni P, Scapigliati G, Baccetti B. Structural sperm and aneuploidies studies in a case of spermatogenesis recovery after the use of androgenic anabolic steroids. *J Assist Reprod Genet.* 2007;24(5):195-198. doi:10.1007/s10815-005-9002-4
32. Rahnama CD, Lipshultz LI, Crosnoe LE, Kovac JR, Kim ED. Anabolic steroid-induced hypogonadism: diagnosis and treatment. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1271-1279. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.002
33. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *J Urol.* 2012;187(3):973-978. doi:10.1016/j.juro.2011.10.137
34. Coviello AD, Bremner WJ, Matsumoto AM, et al. Intratesticular testosterone concentrations comparable with serum levels are not sufficient to maintain normal sperm production in men receiving a hormonal contraceptive regimen. *J Androl.* 2004;25(6):931-938. doi:10.1002/j.1939-4640.2004.tb03164.x
35. Corona G, Rastrelli G, Marchiani S, et al. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. *World J Mens Health.* 2022;40(2):165-178. doi:10.5534/wjmh.210021
36. Lombardo F, Sgrò P, Salacone P, et al. Androgens and fertility. *J Endocrinol Invest.* 2005;28(3 Suppl):51-55.
37. Dohle GR, Smit M, Weber RF. Androgens and male fertility. *World J Urol.* 2003;21(5):341-345. doi:10.1007/s00345-003-0365-9
38. Ding JB, Ng MZ, Huang SS, Ding M, Hu K. Anabolic-Androgenic Steroid Misuse: Mechanisms, Patterns of Misuse, User Typology, and Adverse Effects. *J Sports Med (Hindawi Publ Corp).* 2021;2021:7497346. Published 2021 Dec 10. doi:10.1155/2021/7497346
39. Karila T, Hovatta O, Seppälä T. Concomitant abuse of anabolic androgenic steroids and human chorionic gonadotrophin impairs spermatogenesis in power athletes. *Int J Sports Med.* 2004;25(4):257-263. doi:10.1055/s-2004-819936
40. Windfeld-Mathiasen J, Dalhoff KP, Andersen JT, Klemp M, Horwitz A, Horwitz H. Male Fertility Before and After Androgen Abuse. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(2):442-449. doi:10.1210/clinem/dgaa837
41. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C; Hormonal Male Contraception Summit Group. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *Lancet.* 2006;367(9520):1412-1420. doi:10.1016/S0140-6736(06)68614-5
42. Long JE, Lee MS, Blithe DL. Update on Novel Hormonal and Nonhormonal Male Contraceptive Development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(6):e2381-e2392. doi:10.1210/clinem/dgab034
43. Kohn TP, Louis MR, Pickett SM, et al. Age and duration of testosterone therapy predict time to return of sperm count after human chorionic gonadotropin therapy. *Fertil Steril.* 2017;107(2):351-357.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.10.004

Recepționat – 02.06.2023, acceptat pentru publicare – 17.07.2023

Autor corespondent: Mariana Creciun, e-mail: mariana_creciun@yahoo.com

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Declarația de finanțare: Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului Program de stat 2020-2023 "Infertilitatea masculină – sistemogeneza factorilor de risc, studiul mecanismelor patologice și optimizarea strategiilor de prevenire, monitorizare și tratament în populația Republicii Moldova".

Citare: Creciun M. Impactul steroizilor anabolizanți și mecanismul de afectare a funcției reproductive [Impact of anabolic steroids and impairment mechanism of reproductive function]. *Arta Medica.* 2023;87(2):73-77.