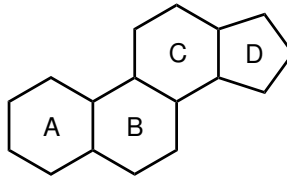


HOOFDSTUK 1

HOE WERKEN ANDROGENE ANABOLE STEROÏDEN?

Androgene anabole steroïden (AAS) zijn steroïdhormonen. Steroïden hebben alle een bepaalde chemische structuur met elkaar gemeen. Deze chemische structuur bestaat uit vier koolstofringen, waarvan drie cyclohexaanringen (bestaande uit zes koolstofatomen) en één cyclopentaanring (bestaande uit vijf koolstofatomen). De ringen zijn aan elkaar verbonden zoals in onderstaand figuur afgebeeld. Als men dus spreekt over een steroïde, dan refereert men naar een molecuul die over onderstaande ringstructuur beschikt: de steroïdkern. Wanneer men daarbij ook spreekt over een hormoon, dan bedoelt men dat het molecuul via de circulatie een signaal doorgeeft aan andere cellen. Zo is insuline bijvoorbeeld een hormoon dat wordt afgegeven door de alvleesklier aan de circulatie, als reactie op de inname van suikers. Insuline signaleert vervolgens naar verscheidene cellen in het lichaam dat zij glucose moeten opnemen, waaronder spiercellen. Insuline is echter geen steroïdhormoon, maar een eiwithormoon. Het beschikt niet over de steroïdkern. Het hormoon is simpelweg een reeks aaneengebonden aminozuren: een eiwit.



Figuur 1.1: De steroïdkern bestaande uit drie cyclohexaanringen (A, B en C) en één cyclopentaanring (D).

Verschillende moleculen beschikken over de steroïdkern, bijv. cholesterol, maar ook hormonen zoals cortisol en oestradiol. Ondanks dat zij sterke structurele overeenkomsten vertonen, verschillen zij enorm in hun effecten. Steroïdhormonen oefenen hun invloed uit door eerst te binden aan een receptor. Een molecuul dat kan binden aan een receptor wordt een ligand voor die receptor genoemd. De binding van een ligand aan een receptor is vaak zeer specifiek, en de binding kan vervolgens de receptor activeren. Simpel gezegd valt dit te vergelijken met een sleutel (ligand) en een sleutelgat (receptor). Sleutels kunnen enorm op elkaar

lijken, toch is er maar één vrij nauwkeurige pasvorm die jouw voordeur kan openen. Een andere sleutel die ontzettend veel op de jouwe lijkt opent bijv. een heel andere deur, analoog aan een ander effect van een andere receptor. De uiteindelijke effecten van een ligand vloeien voort uit de activatie van de receptor waaraan ze binden en zodoende kunnen de effecten sterk verschillen tussen moleculen die erg op elkaar lijken. Zij binden namelijk ieder aan hun eigen, unieke, receptor.

AAS kenmerken zich door hun androgene (vermannelijkende) en anabole effecten. Met het anabole effect wordt bedoeld dat het spieropbouwend is. Goed beschouwd is dit ook een androgeen effect: een grotere spiermassa is immers kenmerkend aan het mannelijk geslacht. Echter maakt men zeer bewust een onderscheid tussen de anabole en androgene effecten van AAS. Anabole effecten zijn namelijk gewenst, maar de androgene effecten, zoals het ontstaan van puistjes (acne vulgaris) of groei van de prostaat, absoluut niet.

De meest voorkomende endogeen (door het lichaam) geproduceerde AAS is testosteron. Testosteron wordt met name geproduceerd door de Leydigcellen gelegen in de testes. Ook wordt er een geringe hoeveelheid testosteron geproduceerd in de bijnieren. Beide organen beschikken dus over zogehete 'steroïdogenische capaciteit'. Zij kunnen steroïdhormonen synthetiseren, een proces genaamd steroïdogenese. Dit proces wordt uitgebreid behandeld in hoofdstuk 17.

In 1935 werd testosteron voor het eerst geïsoleerd uit een extract van stierentestes in het laboratorium van Ernst Laqueur, in Nederland [96]. Later dat jaar werd testosteron ook voor het eerst kunstmatig gesynthetiseerd [96].

Sinds deze initiële isolatie en synthese van testosteron werden talloze derivaten ontwikkeld. Sommige minder succesvol dan andere. Het doel van de ontwikkeling van deze derivaten was om de androgene effecten te scheiden van de anabole effecten. Zoals gezegd zijn de anabole effecten namelijk gewenst, maar de androgene effecten niet. De ideale AAS zonder androgene effecten maar louter anabole effecten is echter nooit gevonden. Uiteindelijk is er een select aantal van deze derivaten die vandaag de dag nog steeds gebruikt wordt. Zo worden enkele nog in medische context toegepast, zoals na een operatie (e.g. nandrolon). Andere zijn echter alleen strikt te vinden in het illegale circuit (e.g. trenbolon).

In essentie werken alle AAS voornamelijk volgens eenzelfde mechanisme. AAS zijn hydrofobe/apolaire moleculen die grotendeels gebonden aan bindingseiwitten, zoals sekshormoonbindend globuline (SHBG) en albumine, door de circulatie worden getransporteerd. Hydrofoob betekent dat zij niet of slecht oplosbaar zijn in water. Door zich te associëren met bindingseiwitten wordt het geheel hydrofiel (oplosbaar in water).

Onder normale omstandigheden is circa 30% tot 44% van het testosteron sterk gebonden aan SHBG, 54% tot 68% zwak gebonden aan albumine, en 0,5-3,0% is ongebonden [217]. Deze sterke binding met SHBG is onomkeerbaar, eenmaal gebonden komt de AAS niet meer vrij van het SHBG. De binding aan albumine is echter wel omkeerbaar.

Ongebonden, ofwel in vrije toestand, kunnen deze moleculen dankzij hun hydrofobe aard langs celmembranen diffunderen om in het cytosol (de vloeibare substantie in de cel) terecht te komen. Celmembranen bestaan namelijk uit een dubbele laag van fosfolipiden. Fosfolipiden hebben een hydrofiele kop en een hydrofobe staart. De hydrofobe staarten van de fosfolipiden staan naar elkaar toegeëcht, en de hydrofiele koppen staan aan weerszijden naar buiten en binnen de cel gericht. Zo vormt zich een barrière die alleen kleine, redelijk hydrofobe, moleculen door laat middels diffusie.

In het cytosol bevindt zich de androgeenreceptor (AR). De effecten van AAS worden voornamelijk via deze receptor gemedieerd. Zodra een ligand voor de AR, e.g. testosteron, hieraan bindt, vindt er een reeks van gebeurtenissen plaats die leiden tot de bekende (en minder bekende) effecten van AAS. De AR wordt uitgebreid beschreven in hoofdstuk 2. Ook worden effecten van AAS gemedieerd via een ander mechanisme dan via de in het cytosol gelegen AR. Deze effecten staan beschreven in hoofdstuk 3.

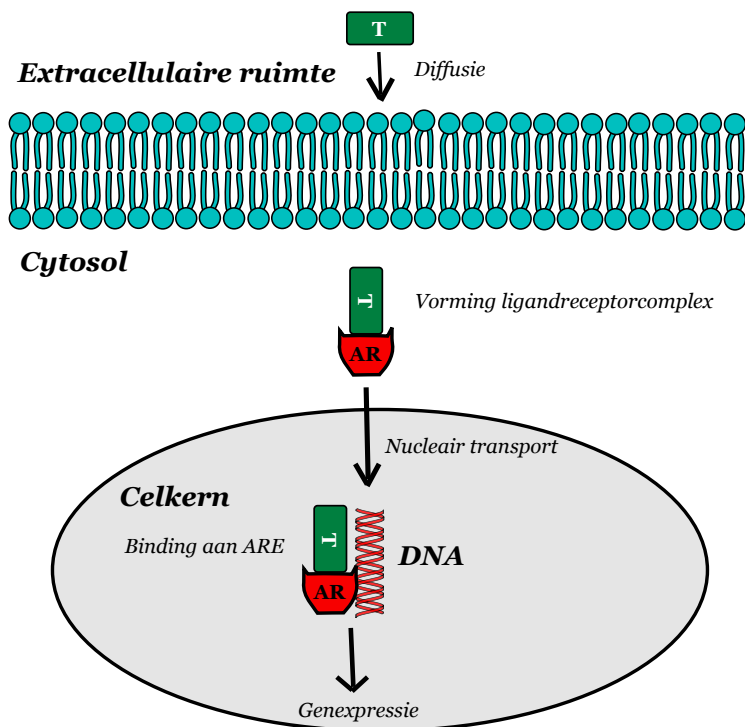
Deze reeks van gebeurtenissen begint met de binding van een ligand aan de AR om zo het ligandreceptorcomplex te vormen. Hierna transloceert (verplaatst) het complex langs het kernmembraan naar de celkern. In de celkern bindt het complex vervolgens aan een stukje DNA als homodimeer. Een dimeer is een paar van twee eenheden, en een homodimeer is een paar van twee dezelfde eenheden. Dus als twee ligandreceptorcomplexen van de AR een dimeer vormen, heet dit een homodimeer. Als een ligandreceptorcomplex van de AR en een ligandreceptorcomplex van de glucocorticoïde-receptor (GR) een dimeer zouden vormen, dan heet dit een heterodimeer.

Het stukje DNA waar de homodimeer aan bindt is een androgeen respons-element (ARE). Respons-elementen zijn gelegen in de promoter- of enhancerregio's van genen. Zodra vervolgens de relevante cofactoren gerekruteerd zijn wordt transcriptie in gang gezet door RNA-polymerase. De dubbelstrengige structuur van het DNA wordt eerst ontwonden waarna er een RNA-kopie van het gen gemaakt kan worden: gentranscriptie. Uiteindelijk resulteert dit, na bewerking, in een stukje messenger RNA (mRNA) dat vertaald kan worden naar een eiwit. Deze eiwitten resulteren in de effecten die kenmerkend zijn aan de effecten van AAS. In de spiercellen leidt dit, uiteindelijk, tot de vorming van o.a. myosine en actine, die de sarcomeren van de spieren vormen: de functionele eenheden van spiercellen die kunnen samentrekken. AAS zijn zeer potent in het stimuleren van de eiwitsynthese in spierweefsel en daarom worden zij door veel atleten, in het bijzonder bodybuilders, gebruikt om de spiermassa te doen toenemen.

Antikatabole werking van AAS

Naast de bevordering van de eiwitsynthese in spierweefsel, werken zij ook antikatabool en hebben dus een remmende werking op de afbraak van eiwit. AAS werken namelijk ook als glucocorticoïde-antagonist: zij gaan de werking van glucocorticoïden tegen. Glucocorticoïden remmen de eiwitsynthese in o.a. skeletspierweefsel, en daarnaast stimuleren zij de proteolyse (eiwitafbraak) [118]. Een van de potentiële mechanismes als glucocorticoïde-antagonist ('tegenspeler'), is dat AAS aan de glucocorticoïde-receptor (GR) binden, en zodoende glucocorticoïden buitenspel zetten om nog te binden. Zoals eerder gezegd zijn receptoren zeer specifiek voor hun ligand. Desalniettemin binden vaak andere moleculen die veel lijken op de reguliere ligand ook aan de betreffende receptor. Deze binding is doorgaans vele malen zwakker, waardoor er onder fysiologische omstandigheden praktisch gezien geen effect wordt uitgeoefend. De sterkte waarmee een ligand bindt aan een receptor wordt bindingsaffiniteit genoemd. Om toch een significant effect te bereiken bij een lage bindingsaffiniteit, zullen doorgaans zeer hoge concentraties gebruikt moeten worden om dit te compenseren.

Bij *in vitro* tests werd gekeken in hoeverre AAS de binding van dexamethason (DEX: een glucocorticoïde steroïde) aan de GR remde [126]. Volledige blokkering van DEX-binding aan de GR werd bereikt bij een concentratie van $5 \cdot 10^{-5}$ M. Deze concentratie was drie orders van



Figuur 1.2: Testosteron (T) diffundeert langs het celmembraan en vormt het ligandreceptorcomplex met de androgeenreceptor (AR) waarna het complex transporteert naar de celkern. In de celkern bindt het complex aan een androgeen respons-element (ARE) op het DNA en initieert het genexpressie.

grootte meer dan van DEX aanwezig was. Testosteron en dihydrotestosteron (DHT) bereikten 50% remming van DEX ($4.4 \cdot 10^{-8}$ M) binding aan de GR bij concentraties van respectievelijk 9.3 en $4.0 \cdot 10^{-5}$ M. Zulke hoge concentraties testosteron of DHT zullen echter nooit worden bereikt in de praktijk, zelfs niet bij toediening van suprafysiologische doseringen. Onder fysiologische omstandigheden is er circa 10-35 nmol/l testosteron aanwezig in de circulatie. Een concentratie van $4.0 \cdot 10^{-5}$ M zou neerkomen op een concentratie van $4 \cdot 10^4$, ofwel 40.000, nmol/l, wat dergelijk onderzoek goed in perspectief plaatst.

Een *in vivo* studie laat eenzelfde beeld zien waarbij alleen onrealistische concentraties AAS voor voldoende dissociatie van glucocorticoiden voor de GR zorgen [213].

De gemeten relatieve bindingsaffiniteit (RBA) van vele AAS voor de GR, is zoals verwacht dan ook bijna nihil [240]. Er zijn echter enkele uitzonderingen. Zo vertoont methyltrienolon, i.t.t. bijv. testosteron en DHT, wel degelijk significante affiniteit voor de GR. Voorgaande gegevens maken het dus zeer onwaarschijnlijk dat er significante hoeveelheden AAS zoals testosteron binden aan de GR, al zijn er dus wel uitzonderingen.

Een ander, waarschijnlijker mechanisme voor de GR antagonistische activiteit van AAS, is te wijten aan directe interactie van de AR met de GR [51]. Type I kernreceptoren, zoals de GR

HOOFDSTUK 10

HEPATOTOXICITEIT

De lever is een belangrijk orgaan van het menselijk lichaam dat tal van functies vervult. Het synthetiseert galzuren die nodig zijn voor een makkelijke vertering van vetten, eiwitten die betrokken zijn bij metabolisatie van verscheidene stoffen in de lever, maar ook belangrijke plasma-eiwitten zoals albumine. Vele eiwitten die worden geproduceerd door de lever zijn ook nauw betrokken bij een goed functioneren van het immuunsysteem. Daarnaast speelt de lever een centrale rol in het handhaven van het glucoseniveau in de circulatie. Het slaat glucose op in de vorm van glycogeen om het lichaam te voorzien van glucose wanneer nodig.

Circa 80% van het volume van de lever bestaat uit hepatocyten [200] die grotendeels geordend zijn in karakteristieke leverlobjes met zes hoeken (hexagonaal). Aan ieder van deze zes hoeken grenzen drie soorten vaten (portadriehoekjes): aftakkingen van de poortader, leverslagader en de galwegen. De leverlobjes zijn afhankelijk van de voedingsstoffen die worden aangevoerd via deze aders gelegen aan de hoeken. Hierdoor ontvangen de hepatocyten die gelegen zijn aan de buitenkant van een lobje (periportale hepatocyten) meer zuurstof en substraten dan de meer naar binnengelegen (periveneuze) hepatocyten. In het midden van een lobje is een aftakking van de leverader gelegen (*vena centralis*). Vanuit de portadriehoekjes ontspringen kleine bloedvaten, sinusoiden genaamd. De sinusoiden zijn gevormd door epitheelcellen en banen zich een weg door de leverlobjes richting de *vena centralis*. De sinusoiden bevatten fenestrae (kleine poriën) die vrije uitwisseling van het plasma met de levercellen mogelijk maakt. Ook gelegen aan de luminale zijde van de sinusoiden zijn de Kupffercellen. Deze cellen zijn macrofagen die toxische substanties of bacteriën kunnen fagocyteren, maar ook moleculen kunnen afscheiden die de nabijgelegen cellen beïnvloeden.

De hepatocyten zijn verantwoordelijk voor veel van de functies van de lever zoals hierboven beschreven. Ook het metabolisme van AAS valt hieronder. De lever is uitgerust met verscheidene enzymen die een snelle metabolisatie van deze moleculen klaarspelen. Het metabolisme van AAS wordt in detail beschreven in hoofdstukken 5 en 6.

Sommige substanties die gemetaboliseerd worden door de lever kunnen schadelijk zijn voor het orgaan. Hierdoor kunnen er complicaties optreden die bij zeer ernstige gevallen zelfs de dood tot gevolg hebben. Een bekend voorbeeld is het geel kleuren van de huid en het wit van de ogen (geelzucht: icterus) bij sommige hepatotoxische middelen die ertoe leiden dat bilirubine (verantwoordelijk voor de gele kleur) niet voldoende wordt afgevoerd en zich zodoende opstapelt. Bilirubine is een bijproduct van het metabolisme van rode bloedcellen

en circuleert gebonden aan albumine in het bloed. Bij een gezonde lever wordt het bilirubine geconjugeerd (en zodoende oplosbaar gemaakt) en afgevoerd via de galwegen. Bij icterus is dit proces verstoord.

Echter kan een middel ook schadelijk zijn voor de lever zonder dat er (direct) merkbare symptomen optreden. Laboratoriumonderzoek kan in dergelijke gevallen vaak wel al hepatotoxiciteit aanduiden. Hiertoe worden vaak de twee aminotransferases alanine-aminotransferase (ALT) en aspartaat-aminotransferase (AST) in het serum bepaald. Bij beschadiging van de levercellen komen beide transferases vrij in het bloed. ALT komt voornamelijk voor in de lever. Schade aan spierweefsel zal echter ook ALT in de circulatie doen stijgen [231]. Verder is AST ook aanwezig in andere organen zoals het hart, de hersenen, nieren, longen en ook het skeletspierweefsel. Inderdaad kunnen beide stijgen na een krachttrainingssessie [253].

Verder worden vaak ook de enzymen alkalische fosfatase (ALP) en gammaglutamyltranspeptidase (GGT) in het serum bepaald. Beide enzymen komen voor in meerdere weefsels, waaronder de lever. Een verhoging van ALP hoeft daardoor lang niet altijd een probleem met de lever te indiceren, hetzelfde geldt in grote lijnen ook voor GGT. Beide hebben echter een zeer goede negatief voorspellende waarde [73]. Een GGT-bepaling is vooral heel gevoelig m.b.t. galwegaandoeningen, waardoor een normale GGT-waarde deze goed kan uitsluiten. Een normale GGT-waarde bij bijv. intrahepatische cholestase komt dan ook nauwelijks voor.

AAS-geïnduceerde hepatotoxiciteit

Sommige AAS zijn geassocieerd met hepatotoxiciteit, in het specifiek AAS die oraal genomen kunnen worden door hun hoge orale biologische beschikbaarheid. Deze oraal beschikbare AAS zijn gealkyleerd op C-17 met een alkylgroep (doorgaans met een methylgroep) die de AAS beschermt tegen snelle metabolisatie in de lever, doordat oxidatie van de C-17 β -hydroxylgroep tot een C-17-ketogroep wordt voorkomen. Een belangrijke stap in het metabolisme van AAS, gekatalyseerd door 17 β -HSD. Niet-C-17 α -gealkyleerde AAS vertonen geen afwijkingen bij leverfunctietests [205].

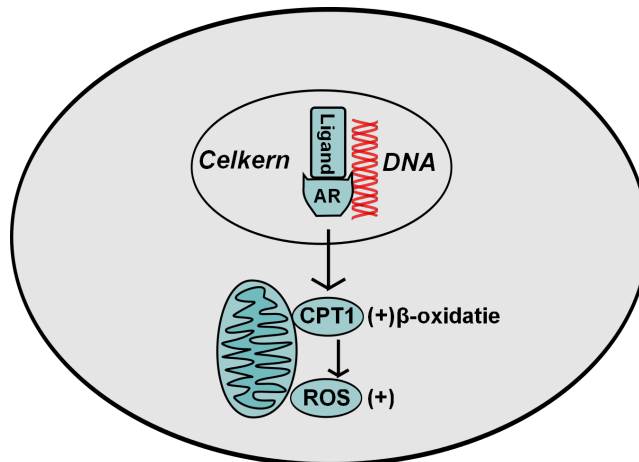
C-17 α -gealkyleerde AAS kenmerken zich klinisch door een verhoging van leverenzymen in het serum, zoals AST en ALT [179]. Ook zijn C-17 α -gealkyleerde AAS in verband gebracht met cholestatische icterus (geelzucht ten gevolge van vernauwing van de galwegen) [81], peliosis hepatis (bloed gevulde cysten in de lever) [228, 41] en hepatocellulair carcinoom (leverceltumor) [145, 125] (Zie ook: [290, 233]). Cholestatische icterus komt het vaakst voor t.o.v. de overige hepatotoxische manifestaties.

Hoe AAS hepatotoxiciteit veroorzaken is vooralsnog slecht begrepen. De mate van hepatotoxiciteit is afhankelijk van welke C-17 α -gealkyleerde AAS is gebruikt, de dosering en duur van gebruik [278]. Veelal is oxidatieve stress in verband gebracht met AAS-geïnduceerde hepatotoxiciteit [332, 254, 80, 94]. Ook lijkt het beperkt tot de C-17 α -gealkyleerde AAS bij mensen [205] en zijn er aanwijzingen dat het gemedieerd is door activatie van de androgeenreceptor (AR) in levercellen. Desalniettemin zijn er zeldzame gevallen bekend waarbij hepatotoxiciteit werd waargenomen bij AAS die niet C-17 α -gealkyleerd of oraal beschikbaar zijn. Dergelijke casussen zouden mogelijk verklaard kunnen worden door contaminatie met C-17 α -gealkyleerde AAS of misdiagnose op basis van serum transferasesmetingen die ook verhoogd kunnen zijn bij krachtporters die geen AAS gebruiken [204, 70]. In de literatuur ontbreekt dan ook bewijs dat hepatotoxiciteit van niet-oraal beschikbare AAS aantoonbaar is.

Androgene activiteit in de lever dicteert mogelijk hepatotoxiciteit

Toevoeging van de sterke C-17 α -gealkyleerde AAS methyltrienolon aan een humane prostaatacarcinoomepitheelcellijn (22Rv1) verhoogde basale reactieve zuurstofverbindingen (ROS) [256]. Wanneer ook de AR-antagonist bicalutamide werd toegevoegd, werd dit effect significant geblokkeerd. Dit suggereert een AR-gemedieerd effect voor oxidatieve stress in deze cellijn. Later onderzoek van dezelfde onderzoekers, waarbij een gelijkende onderzoeksopzet werd toegepast, toonde aan dat deze stijging van ROS te wijten was aan een AAS-geïnduceerde stijging van mitochondriale β -oxidatie van vetzuren [187]. Er werd een stijging gevonden in het mRNA-niveau van de buitenste carnitine palmitoyltransferase (CPT1), die de snelheidslimiterende stap katalyseert in de mitochondriale β -oxidatie van vetzuren. Opmerkelijk is dat de AAS fluoxymesteron en methylandrostanolon ook een stijging van CPT1-activiteit lieten zien in de rattenlever [113]. Een AAS-geïnduceerde stijging in β -oxidatie van vetzuren ligt mogelijk ook ten grondslag aan het voordelige effect hiervan bij niet-alcoholische leververvetting in een rattenmodel [353].

Samenvattend maken deze observaties het aannemelijk dat de oxidatieve stress die wordt geassocieerd met AAS-geïnduceerde hepatotoxiciteit komt door een AR-afhankelijke stijging van CPT1-activiteit. Bovendien lijken ultrastructurele veranderingen van ratten-hepatocyten deze aanname te ondersteunen [108]. Toevoeging van de C-17 α -gealkyleerde AAS fluoxymesteron en methylandrostanolon leidde tot mitochondriale degeneratie. De mitochondria van de ratten waren opgezwollen en de cristae waren nog nauwelijks zichtbaar. Oxidatieve stress leidt inderdaad tot remodelling van het binnenste membraan van de mitochondria [203]. Ook werden er enzymatische veranderingen selectief aan de mitochondriale membraancomplexen gevonden na toediening van stanozolol en fluoxymesteron bij ratten [225].



Figuur 10.1: Activatie van de androgeenreceptor (AR) door een ligand leidt tot up-regulatie van de buitenste carnitine palmitoyltransferase (CPT1) en verhoogt zo de mitochondriale β -oxidatie. Dit leidt mogelijk tot een stijging van reactieve zuurstofverbindingen (ROS) met hepatotoxiciteit tot gevolg.

Oxandrolon en methyltrienolon: twee extremen

Oxandrolon en methyltrienolon zijn allebei C-17 α -gealkyleerde AAS. Goed beschouwd zou je ze als twee extremen in androgene potentie en hepatotoxiciteit kunnen zien. Methyltrienolon als een 'sterke' AR-agonist en oxandrolon als een 'zwakke' AR-agonist.

Methyltrienolon heeft een zeer hoge affiniteit voor de AR en vertoont bovendien sterke metabole resistentie, hierdoor is de AAS de ideale kandidaat voor AR-bindingsassays [29]. De hoge potentie van methyltrienolon voor AR-transactivatie is later ook aangetoond in een mammalian reporter gen bioassay [134]. Een klinische studie demonstreerde de zeer lage doseringen (≤ 1 mg per dag) die al voldoende waren om hepatische markers van leverschade te verhogen binnen twee weken [170].

Aan de andere kant van het spectrum vindt men oxandrolon. Daar waar methyltrienolon al bij zeer lage doseringen hepatotoxisch is, vertoont oxandrolon zelfs bij zeer hoge doseringen (80 mg per dag) slechts geringe hepatotoxiciteit [110]. De AAS is redelijk resistent tegen hepatisch metabolisme, daar circa 28% van oxandrolon onveranderd (en ongeconjugeerd) renaal wordt afgescheiden na orale toediening [154, 21]. Daarnaast heeft het een zeer zwakke affiniteit voor de AR [160] en toonde bovenstaande mammalian reporter gen bioassay een relatieve potentie van AR-transactivatie die bijna 100 maal lager lag dan dat van methyltrienolon. Consistent met een AR-gemedieerd effect is methyltrienolon al hepatotoxisch bij zeer kleine hoeveelheden, i.t.t. oxandrolon waarbij zeer grote hoeveelheden benodigd zijn.

Structurele wijzigingen geassocieerd met hepatotoxiciteit

Een drietal structurele wijzigingen zijn geassocieerd met meer of minder hepatotoxiciteit, waarvan C-17 α -alkylatie de meest overduidelijke is. De overige twee, in combinatie met een C-17 α -alkylgroep, betreffen een C-3-ketogroep en verzadiging van de A-ring [315]. Beide wijzigingen lijken wederom in lijn te liggen met een AR-gemedieerd effect. De C-3-ketogroep lijkt hepatotoxischer te zijn dan een hydroxylgroep op dezelfde positie. Daar waar een C-3-ketogroep belangrijk is voor AR-binding [240], verlaagt een C-3-hydroxylgroep sterk de affiniteit voor de AR voor verscheidene AAS [93]. *In vivo* wordt de C-3-ketogroep gereduceerd door 3 α / β -HSD, deze reactie is belangrijk voor deactivatie van AAS [282]. Een belangrijke (en snelheidslimiterende) stap die plaatsvindt voor C-3 reductie bij C-3-keto-C-4-ene AAS, zoals testosteron, is reductie van de C-4,5 dubbele binding [282]. AAS met een verzadigde A-ring hebben deze stap niet nodig en dit faciliteert dan ook hun metabolisme. Een verzadigde A-ring is zodoende geassocieerd met verlaagde hepatotoxiciteit.

Opmerkelijk is ook dat zowel steroidale selectieve androgeenreceptormodulatoren (SARMs) kenmerken van hepatotoxiciteit vertonen [246], alsook tenminste één niet-steroidale SARM [61].

C-17 β -glucuronides

Een andere mogelijkheid, die bovenstaande niet uitsluit, is de cholestase die wordt geobserveerd met glucuronidering van de D-ring van zowel testosteron en DHT [328], als oestradiol en ethinyloestradiol [327]. Mogelijk leidt C-17 α -alkylatie tot meer vorming van C-17 β -