

TESTOSTERONI JA SEN DOPINGKÄYTÖN OSOITTAMINEN

Testosteroni

Testosteroni on elimistön tärkein miessukupuolihormoni ja välttämätön miehen sukupuolielinten ja sekundaaristen miessukupuoliominaisuuksien normaalille kehitykselle. Aikuisiässä testosteronilla on merkitystä sukupuolirauhasten normaalin toiminnan, aineenvaihdunnan, libidon ja yleisen hyvinvoinnin kannalta.

Testosteronia muodostuu aikuisilla miehillä 6–10 mg/vrk etupäässä kiveksissä Leydigin soluissa, mutta jonkin verran myös lisämunuaisen kuorikerroksessa. Testosteronin synteesi on elimistössä monipuolisen säätelyn kohteena. Eräs tärkeimmistä sen muodostumista säätelevistä hormoneista on aivolisäkkeestä erittyvä luteinisoiva hormoni (LH), mikä stimuloi testosteronin muodostumista. Testosteronia syntyy myös naisilla lisämunuais- ja munasarjaperäisistä testosteronin esiasteista, kuitenkin muodostuva määrä on vain 10–20 % siitä määrästä mitä miehillä muodostuu.

Testosteronilla on sekä androgeenisia eli miehistäviä että anabolisia eli kudoksia rakentavia ja proteiinisynteesiä lisääviä vaikutuksia. Vaikutukset välittyvät pääosin kohdekudosten solunsisäisten androgeenireseptoreiden kautta. Testosteronin esiasteet androsteenidioni ja dehydroepiandrosteroni (DHEA) ovat lievästi sekä androgeenisia että anabolisia ja testosteronin aineenvaihduntatuote dihydrotestosteroni (DHT) voimakas anabolis-androgeeninen steroidi. Testosteronista syntyy elimistössä myös naissukupuolihormoni estradiolia.

Testosteroni muuttuu elimistössä lukuisiksi eri aineenvaihduntatuotteiksi, joista tärkeimmät ovat androsteroni ja etiokolanoloni. Osa testosteronista (noin 2 %) erittyy nopeasti virtsaan glukuronihappo- ja sulfokonjugaatteina. Testosteronin puoliintumisaika elimistössä on noin 1 tunti.

Testosteronin lääkkeellinen käyttö

Testosteronia käytetään lääketieteessä lähinnä hoidettaessa miehiä, joiden testosteronituotanto on alentunut jonkin aivolisäke- tai kivesperäisen sairauden vuoksi. Toisaalta testosteronia käytetään ikääntymisen mukanaan tuoman testosteronivajauksen korvaushoitoon.

Sairauksien hoitoon testosteronia käytetään lihaksensisäisin ruiskein, suun kautta otettavina kapseleina, ihon alle laitettavina kapseleina sekä ihon läpi imeytyvinä voiteina (geeleinä) tai laastarimuotoisina valmisteina. Annokset ovat yksilöllisiä riippuen taudista ja hormonivajeen asteesta. Testosteroni on reseptilääke ja se mainitaan RL 44 luvun 16 §:n 1 momenttiin liittyvän asetuksen dopingaineluettelossa.

Lääketieteellisissä tarkoituksissa testosteronia annostellaan yleisimmin lihaksen sisäisin ruiskein hitaasti imeytyvinä ja pitkän aikaa (1- 12 viikkoa) vaikuttavina esterijohdannaisina, esim. testosteronipropionaattina, -fenyylipropionaattina, -isokaproaattina, -heptanoaattina, -dekanoaattina ja/tai -undekanoaattina. Yleisin annostus on 250 mg testosteroniestereitä ruiskeena lihakseen joka kolmas viikko.

Suun kautta nautittuna testosteroni hajoaa ruuansulatuskanavassa tai maksassa ennen pääsemistään yleiseen verenkiertoon ja siten elimistöön. Testosteronia voidaan

kuitenkin käyttää undekanoaattiesterinä suun kautta otettavina kapseleina. Tällöin testosteroni imeytyy ruuansulatuskanavasta elimistöön imusuonistoa pitkin ja esimerkiksi 40 mg testosteronia

sisältävästä kapselista pääsee elimistöön noin 2,5 mg testosteronia loppumäärän hajotessa ruuansulatuskanavassa. Koska testosteroni poistuu elimistöstä nopeasti, pitää testosteroniundekanoaattikapseleita ottaa päivittäin hormonitasapainon ylläpitämiseksi.

Voiteista ja laastareista saatava tavanomainen testosteroniannos on noin 5 mg/vrk. Niiden elimistöön tuottamat testosteronipitoisuudet ovat tasaisempia kuin ruiskein tai suun kautta otettavien kapseleiden tuottamat pitoisuudet.

Asianmukaisesti sairauksien hoitoon käytettynä testosteroni aiheuttaa sivu- ja haittavaikutuksia vain harvoin.

Testosteronin dopingkäyttö

Urheilussa testosteronin käytöstä voi hyötyä monissa lajeissa. Muutaman viikon käyttö yhdistettynä soveliaaseen ruokavalioon ja harjoitteluun lisää tutkimusten mukaan tilastollisesti merkitsevästi lihasvoimaa. Toisaalta jo lyhytaikainen testosteronin käyttö poistaa nopeasti ylikuntoa ja lisää harjoituskestävyyttä siirtämällä elimistön anabolia/katabolia-tasapainoa anaboliseen suuntaan. Testosteroni myös nopeuttaa toipumista erilaisista urheiluvammoista.

Hormonaalisesti terveille henkilöille elimistöön joutuva ylimääräinen testosteroni aiheuttaa monia haittavaikutuksia ja muuttaa elimistön hormonitasapainoa. Erityisesti pitkäaikainen ja suurin annoksin tapahtuva käyttö johtaa moniin, usein vasta myöhemmällä iällä ilmeneviin terveyshaittoihin.

Kansainvälinen Olympiakomitea (KOK) on luokitellut testosteronin kielletyksi aineeksi jo vuonna 1974. WADA:n (World Anti-doping Agency) tällä hetkellä voimassa olevassa kiellettyjen aineiden luettelossa testosteroni kuuluu kohtaan S1.1.b eli endogeenisiin anabolis-androgeenisiin steroideihin.

Fysiologisena aineena testosteronin toteaminen on aiemmin ollut vaikeaa. Immunologisia määritysmenetelmiä varmempien kaasukromatografis/massaspektrometrinen määritysmenetelmien mukanaan tuoma kiinnijäämisriskin kasvu 1980-luvun puolivälissä lienee olennaisesti vähentänyt testosteronin dopingkäyttöä urheilussa. Kuitenkin testosteronin, erityisesti nopeasti elimistöstä poistuvien valmistemuotojen, käyttöä esiintyy vieläkin huippu-urheilussa.

KOK:n ja WADA:n maailmanlaajuisen dopingtestitulaston mukaan testosteroni on jo vuosia ollut yksi useimmiten todetuista dopingaineista. Positiivisten tapauksien lukumäärä ei kuitenkaan ole lisääntynyt yhtä paljon kuin vuosittaisten dopingtestien määrä. Taulukkoon 1 on luetteloitu kaikkien maailmassa akkreditoitujen dopinglaboratorioiden positiiviset löydökset A-näytteestä vuosilta 2003–2005 ja vertailun vuoksi vuosilta 1993 ja 1994.

Taulukko 1

VUOSI	NÄYTTEITÄ YHTEENSÄ	TESTOSTERONI-POSITIIVISIA A-ANALYYSEJÄ	WADAN SOVELTAMA T/E-SUHDE
1993	89 166	308	6:1
1994	93 680	280	6:1
2003	151 210	304	6:1
2004	169 187	392	6:1
2005	183 337	1132	4:1

Taulukko 1 T/E = virtsan testosteroni- ja epitestosteronipitoisuuden suhde.

On huomattava, että kaikki taulukon positiiviset testitulokset eivät ole johtaneet dopingrangaistukseen, sillä osa testosteronin dopingkäytön osoittamiseen käytetystä kohonneesta T/E-suhteesta (katso myöhemmin) on jatkoselvityksissä todettu johtuneen fysiologisista tai patologisista syistä. Toisaalta testosteronin dopingkäytön osoituksessa seurataan usein samalta henkilöltä otettuja näytteitä (katso myöhemmin) ja kaikki jatkoseurannassa samalta henkilöltä todetut positiiviset testitulokset esiintyvät tilastossa erillisinä havaintoina.

Taulukosta näkyy, että vuonna 2005 on testosteroniposiitivisten A-näytteiden määrä noussut selvästi verrattuna kahteen edellisvuoteen. Tämä ei heijasta kasvua testosteronin käytössä vaan muutosta positiivisen testituloksen arviointikriteereissä. WADA on soveltanut vuoden 2005 alusta lähtien dopinganalyysin seulontavaiheessa aiempaa matalampaa T/E-suhdetta jatkoselvittelyjen alkamiseksi elimistön ulkopuolisen testosteronin käytön toteamiseksi. Raja laskettiin silloin 6:1:stä 4:1:een. Tälle oli perusteena, että testosteronia voidaan käyttää myös annoksin, jotka kohottavat virtsan T/E-suhteen välille 4-6 ja toisaalta spesifinen IRMS-määritysmenetelmä (katso myöhemmin) oli otettu käyttöön dopinganalytiikassa.

Valtaosa (arviolta 60 %) vuoden 2005 testosteroniposiitivisistä A-näytteistä onkin otettu urheilijoilta, joiden luontainen virtsan T/E-suhde on välillä 4-6 ja jotka eivät ole käyttäneet dopingia. He eivät ole luonnollisestikaan saaneet dopingrangaistusta.

Testosteronin dopingkäytön osoittaminen

Elimistön ulkopuolisen testosteronin käytön osoittaminen on vaikeaa, koska testosteroni on fysiologinen aine. Elimistön oman ja lääketehaiden syntetisoiman testosteronin ("synteettisen testosteronin") välillä on kuitenkin eroja, joita voidaan käyttää hyväksi testosteronin dopingkäyttöä osoitettaessa.

Nämä erot ovat:

- Elimistössä testosteroni esiintyy rinnakkain epitestosteronin kanssa. Testosteroni ja epitestosteroni ovat avaruudelliselta rakenteeltaan keskenään peilikuvia olevia molekyyliä. Näistä vain testosteronilla on selviä hormonivaikutuksia. Testosteroni- ja epitestosteronipitoisuuksien suhde on kullakin henkilöllä yksilöllinen mutta vakaa. Lääketehaiden syntetisoima testosteroni on sen sijaan lähes ainoastaan testosteronia.
- Lääketehaiden syntetisoimassa testosteronissa hiiliatomien isotoopit ^{12}C ja ^{13}C esiintyvät eri suhteissa kuin ihmiselimistön testosteronissa. Isotooppisuhteiden ero johtuu siitä, että lääketehaissa testosteronia valmistetaan kasvisperäisistä fytosteroleista, joiden isotooppisuhteet poikkeavat ihmisen ravinnosta saamien ja omien hormoniensa synteesiin käyttämien lähtöaineiden isotooppisuhteista.

• Toisin kuin ihmiselimistön testosteroni on lääkevalmisteiden sisältämä testosteroni usein esterimuodossa eli siihen on liitetty esterisidoksella eripituisia hiiliketjuja. Esteröinnin tarkoituksena on taata testosteronin hidas ja pitkä vapautuminen esimerkiksi lihakseen ruiskutettavista valmisteista. Toisaalta voiteista ja laastareista vapautuva testosteroni on esteröimätöntä.

Dopingnäytteet analysoidaan WADA:n akkreditoimissa laboratorioissa kansainvälisen standardin ja siihen liittyvien toimintaohjeiden mukaan. Siten, ennen kuin laboratorio ilmoittaa dopinvalvontaorganisaatioille positiivisesta testituloksesta, on se suorittanut melkoisen joukon toistoja ja varmistuksia sulkeakseen pois kaikki analytiikkaan liittyvät tekniset epävarmuustekijät.

T/E-suhde

Ihmiselimistössä on testosteronia ja epitestosteronia normaalisti jotakuinkin yhtä paljon. Kun dopingkäytön yhteydessä elimistöön saatetaan sen ulkopuolelta pelkästään testosteronia niin elimistön testosteronin ja epitestosteronin pitoisuuksien suhde (T/E-suhde) luonnollisesti kohoaa. Virtsasta todettu korkea T/E-suhde on tärkein peruste epäillä testosteronidopingia. WADA:n antidopingsäännösten ja WADA:n akkreditoimilleen laboratorioille antaman toimintaohjeen mukaan elimistön ulkopuolisen testosteronin käyttöön viittaava positiivinen testituloksesta syntyy virtsan T/E-suhteen ollessa 4 tai korkeampi. Tämän arvon ylittävää T/E-suhdetta ei kuitenkaan automaattisesti pidetä varmana osoituksena elimistön ulkopuolisen testosteronin käytöstä, sillä T/E-suhde vaihtelee yksilöllisesti ja saattaa joskus fysiologisista esimerkiksi geneettiset entsyymivaihtelut, erot munuaisen toiminnassa) tai patologisista (esim. endokrinologiset sairaudet) syistä ylittää arvon 4. Niinpä lisänäyttöä etsitään sekä toisin laboratoriomenetelmin (IRMS, katso myöhemmin) että tarkastelemalla urheilijan elimistön steroidien ja hormonien pitoisuuksia ja suhteita sekä niissä ajallisesti tapahtuvia muutoksia eli selvittämällä sopivatko näytteestä todetut hormonipitoisuudet ja -suhteet urheilijan luontaiseen hormoniprofiiliin.

Virtsan normaali T/E-suhteen vaihtelu laajassa urheilija-aineistossa on esitetty Taulukossa 2.

Taulukko 2.

T/E-suhde	Yleisyys
<2	85 %
2-4	12,5 %
4-6	1,5 %
>6	1 %

Elimistön ulkopuolinen testosteroni kohottaa T/E-suhteen nopeasti testosteronin käytön alkamisen jälkeen. Lihaksensisäiset testosteroniesterit kohottavat T/E-tason luontaisten arvojen yläpuolelle useiksi viikoiksi – kuukausiksi riippuen esterisidoksella testosteroniin liitetyn hiiliketjun pituudesta. Toisaalta suun kautta nautittujen testosteronikapseleiden sekä voiteista ja laastareista saadun testosteronin vaikutus T/E-suhteeseen kestää vain 2–3 vrk käytön lopettamisen jälkeen.

IRMS

IRMS (isotope ratio mass spectrometry) on analyysimenetelmä, jossa virtsaan erittyneen testosteronin aineenvaihduntatuotteiden androsteronin ja etiokolanolonin hiiliatomien isotooppien ^{12}C ja ^{13}C suhdetta verrataan eräiden muiden elimistössä muodostuneiden steroidien vastaaviin isotooppisuhteisiin. Tietyn tasoinen muutos näissä suhteissa todistaa suurella varmuudella, että näytteen antanut urheilija on käyttänyt elimistön ulkopuolista, kemiallisesti syntetisoitua testosteronia. IRMS-menetelmälle on ominaista, että se on erittäin spesifinen eli positiivinen testituloksella on käytännössä varma osoitus elimistön ulkopuolisen synteettisen testosteronin käytöstä. Toisaalta IRMS on suhteellisen epäherkkä analyysimenetelmä, jonka positiiviseksi tuleminen edellyttää suhteellisen pitkää ja melko suurin annoksin tapahtunutta synteettisen testosteronin käyttöä eli se voi antaa testosteronin ”kohtuukäyttäjälle” (urheilussa esimerkiksi ylikunnon poisto) negatiivisen tuloksen. Siten negatiivinen IRMS-testituloksella ei sulje pois elimistön ulkopuolisen testosteronin käyttöä. Useimmiten elimistön ulkopuolisen testosteronin käyttö joudutaankin arvioimaan vertaamalla näytteen hormonipitoisuuksia ja niiden suhteita urheilijalta positiivisista testituloksista aiemmin tai sen jälkeen otettujen näytteiden pitoisuuksiin ja suhteisiin.

IRMS-analyysiä käytetään myös epäiltäessä muiden elimistön omien anabolista vaikutusta omaavien hormonien kuin testosteronin elimistön ulkopuolista dopingkäyttöä. Näitä hormoneja ovat mm. testosteronin esiasteet androsteenedioni ja dehydroepiandrosteroni (DHEA), nandrolonin aineenvaihduntatuotteet 19-norandrosteroni ja noretikolanoloni sekä boldenoni.

T/E-suhteen seuranta

Virtsan yksilöllisen T/E-suhteen tiedetään urheilijoilla ja opiskelijoilla suorittajien tutkimusten mukaan vaihtelevan verrattain vähän. Määritettäessä tämä suhde toistuvasti otetuista näytteistä on vaihtelu keskiarvon molemmiin puolin miehillä vähäisempää kuin 30 % ja naisilla vähäisempää kuin 60 % keskiarvosta. Epäilyttävän korkean T/E-suhteen omaavan näytteen antaneen urheilijan luontainen T/E-suhteen vaihtelu voidaan selvittää hänen aiemmin antamiensa dopingnäytteiden perusteella tai jos aiempia näytteitä ei ole riittävästi niin suorittamalla urheilijalle lisätestejä. Mikäli epäilyksen alaisen näytteen T/E-suhde on korkeampi kuin urheilijan luontainen vaihteluväli, viittaa löydös vahvasti elimistön ulkopuolisen testosteronin käyttöön.

Lisätesteinä voidaan urheilijalta ottaa ennalta ilmoittamatta enintään 3 näytettä epäilyttävää näytettä seuraavan 3 kuukauden aikana. Mikäli urheilija on lopettanut testosteronin käytön, laskee T/E-suhde jatkotesteissä. Mikäli urheilija käyttää jatkossakin elimistön ulkopuolista testosteronia, niin arvot saattavat nousta edelleen seurannan aikana. Olennaista testosteronin dopingkäytössä on kuitenkin, että T/E-arvot vaihtelevat enemmän kuin urheilijan luontainen vaihteluväli.

Joskus voidaan turvautua ns. ketokonatsolitestiin sen seikan poissulkemiseksi, että urheilija käyttää jatkoselvitysten aikana jotain elimistöön tasaisesti testosteronia vapauttavaa valmistetta, kuten testosteronilaastaria. Ketokonatsoli on sienilääke, joka hetkellisesti estää elimistön testosteronin synteetin ja laskee T/E-suhdetta voimakkaasti, mikäli urheilija ei käytä testin aikana elimistön ulkopuolista testosteronia.

Hormoniprofiili

Elimistön ulkopuolisen testosteronin käyttö vaikuttaa elimistön hormonaaliseen säätelyjärjestelmään, jolloin elimistön hormonipitoisuudet ja niiden suhteet eli hormoniprofiili muuttuu sitä voimakkaammin mitä suurempia annoksia ja mitä pidempään testosteronia on käytetty. Niinpä elimistöön ulkopuolelta saatettu testosteroni johtaa esimerkiksi aivolisäkehormonien LH:n (luteinisoiva hormoni) ja FSH:n (follikkeliä stimuloiva hormoni) erityksen vähenemiseen. WADAn ohjeistuksen mukaan elimistön ulkopuolisen testosteronin käytön arvioinnissa voidaankin haluttaessa käyttää lisäosoituksena tiettyjä muutoksia hormonisuhteissa. Näistä tärkeimpiä ovat virtsan testosteronipitoisuuden suhde LH-pitoisuuteen (T/LH-suhde) sekä virtsan testosteronipitoisuuden ja androsteronipitoisuuksien suhde (A/T).

T/LH-suhde

Jarruttamalla voimakkaasti aivolisäkkeen LH-hormonin eritystä kohottaa testosteronin käyttö T/LH-suhdetta. Tämän suhteen keskiarvo on miespuolisilla nuorilla miehillä sekä urheilijoilla noin 26 nmol/U (95 % arvoista välillä 1–52 nmol/U). Dopingkäyttöön vahvasti viittaavana suhteena pidetään yli 200 kohoavia arvoja.

Tutkimuksissa on todettu esimerkiksi, että kertainjektio testosteroniheptanoaattia kohottaa T/LH-suhteen normaaleista luokkaa 10–40 nmol/U olevista arvoista arvoihin 120–450 nmol/U noin kahdeksi viikoksi, jonka jälkeen arvot nopeasti normalisoituvat, jollei testosteronia injisoida lisää. Pitkäaikaisen androgeenisen aineen, esimerkiksi testosteronin käytön lopettamisen jälkeen T/LH-suhde normalisoituu vasta useiden kuukausien kuluessa.

T/LH-suhdetta on esitetty T/E-suhdettakin varmemmaksi osoitukseksi elimistön ulkopuolisen testosteronin käytöstä, sillä se kohoaa myös tapauksissa, joissa urheilija pyrkii peittämään testosteronin käytön ottamalla samanaikaisesti elimistön testosteronisynteesiä kiihdyttävää istukkahormonia (hCG) tai synteettistä epitestosteronia.

A/T-suhde

Muista hormoniprofiilisuureista mainittakoon vielä A/T-suhde, mikä joskus laskee pitkäaikaisen testosteronikäytön myötä. Epävirallisesti katsotaan, että kun tämä suhde laskee miehillä alle arvon 20 ja naisilla alle arvon 40, on kyseessä selvä viite elimistön ulkopuolisen androgeenisen hormonin, esimerkiksi testosteronin käytöstä.

Lopuksi

Elimistön ulkopuolisen testosteronin käyttö on nykyaikaisen urheiluhistorian aikana ollut yleisin dopingmenetelmä. Testosteronin dopingkäytön osoittamiseen käytettyjen menetelmien kehittäminen on vaatinut kekseliäisyyttä, ammattitaitoa sekä paljon tieteellistä työtä. Testosteronin osoitusmenetelmien kehittäminen voidaan arvioida dopinganalytiikan suurimmaksi saavutukseksi kautta aikojen. Ilman testosteronin käytön osoitusmenetelmien keksimistä urheilun luonne voisi tällä hetkellä olla aivan toinen; tulostaso kyllä parempi, mutta urheilun uskottavuus ja kiinnostavuus kyseenalaisempi, kilpaurheilijoiden määrä vähäisempi ja heidän sairastavuutensa ja kuolleisuutensa korkeampi. Suurin ansio testosteronin käytön osoittavien menetelmien kehittämisessä

on ollut edesmenneellä saksalaisella dopinganalytiikan edelläkävijällä, kemian professori Manfred Donikella.

Testosteronin dopingkäytön osoittaminen ei aineen hankalasta luonteesta johtuen ole kuitenkaan edelleenkään niin aukoton kuin mitä esimerkiksi elimistön ulkopuolisten anabolisten steroidien käytön osoittaminen. Testosteronin dopingkäytön osoittamiseen asetetut kriteerit on asetettu niin tiukoiksi, että edelleen on testosteronia käyttäviä urheilijoita, jotka läpäisevät dopingseulan. Toisaalta riski joutua kiinni testosteronin dopingkäytöstä on korkea aina, kun testosteronia käyttävä urheilija joutuu dopingtestiin. Tiukat kriteerit on kuitenkin asetettu puhtaitten urheilijoiden oikeusturvan vuoksi väärin positiivisten dopingtapausten poissulkemiseksi. Niinpä dopingtesteillä varmistusten ja jatkoselvittelyjen perusteella todettu testosteronin käyttö on käytännössä varma osoitus elimistön ulkopuolisen testosteronin käytöstä.

Julkaistu 18.8.2006

Timo Seppälä
ADT – Lääketieteellinen johtaja
gsm 0400 685 337