



# Metabolizm testosteronu w aspekcie kontroli antydopingowej

## Testosterone metabolism and doping test results

Łukasz Łaczmański<sup>1</sup>, Marek Mędraś<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich, Wrocław

<sup>2</sup>Katedra Medycyny Sportowej, Akademia Wychowania Fizycznego, Wrocław

### Streszczenie

Jednym z głównych elementów metabolizmu androgenów jest przyłączenie do nich reszty glukuronylowej. Proces ten katalizują trzy enzymy z grupy transferaz: UGT2B7, UGT2B15, UGT2B17. Uglukuronizowane związki cechują się silniejszą polaryzacją, a przez to są łatwiej rozpuszczalne w wodzie i usuwalne z organizmu.

Jednym z podstawowych androgenów używanych w dopingu jest testosteron. Jego wydalanie w postaci formy uglukuronizowanej w warunkach fizjologicznych jest stałe. Współczynnik obecności testosteronu do epitestosteronu w moczu powinien wynosić poniżej 4,0. Wyższe wartości świadczą o używaniu dopingu. Zaobserwowano, że delecja genu kodującego enzym UGT2B17 powoduje zmniejszenie stężenia wydalania testosteronu, a w związku z tym sztuczne zmniejszenie współczynnika E/T. (*Endokrynol Pol* 2009; 60 (1): 58–62)

**Słowa kluczowe:** doping, glukuronidacja, UDP-glucuronosyltransferaza, androgen, testosteron, epitestosteron

### Abstract

Glucuronidation is one of the most important metabolic processes which eliminates androgens from the human organism. Three enzymes (UDP-glucuronosyltransferases) are responsible for transferring the glucuronic group from glucuronic acid to androgens: UGT2B7, UGT2B15 and UGT2B17. Glucuronide products are more polar, water soluble, less toxic and easily extracted from the body.

Testosterone is a common androgen abused in sport. The norm for urinary testosterone/epitestosterone ratio is below 4.0. Large testosterone excretion is associated with a deletion polymorphism of the UGT2B17 gene. This polymorphism decreases T/E ratio level.

(*Pol J Endocrinol* 2009; 60 (1): 58–62)

**Key words:** doping, glucuronidation, UDP-glucuronosyltransferase, androgen, testosterone, epitestosterone

### Wstęp

Doping w sporcie to świadome lub nieświadome stosowanie środków lub metod zabronionych przez Międzynarodowy Komitet Olimpijski (MKOL). Światowy Kodeks Antydopingowy został przyjęty w 2003 roku przez wszystkie z 35 olimpijskich międzynarodowych federacji sportowych, wszystkie komitety olimpijskie i paraolimpijskie oraz wiele innych organizacji sportowych.

Już pod koniec lat 80. XX wieku 21% lekarzy sportowych uznawało pozytywny wpływ dopingu na sukces sportowy, a 62% zawodników twierdziło, że działacze sportowi wywierali na nich presję, aby stosowali doping. Wydaje się, że tendencja ta w istocie nasila się. W jednym z badań wykazano, że 3–5% dzieci oraz 5–15% sportowców amatorów deklarowało stosowanie środków uznanych za doping [1]. Według Delbeke stosowanie niedozwolonych środków dotyczy 38–58% zawodników [2].

Najbardziej rozpowszechnionymi środkami dopingującymi wśród zawodników, a także wśród osób rekreacyjnie uprawiających sport są substancje androgeno-anaboliczne. Stosuje je około 7–10% uczniów w Stanach Zjednoczonych, w tym znaczna część przed 16. rokiem życia [3]. W Szwecji wśród 2742 przebadanych uczniów 2,7% i 0,4% uczennic miało kontakt z SAA [4]. Inni autorzy podają, że w grupie 1667 amatorów 9,1% mężczyzn oraz 2,3% kobiet przyznało się do przyjmowania steroidów anaboliczno-androgennych.

Analiza wyników kontroli antydopingowej uzyskanych w 32 laboratoriach akredytowanych przez Światową Organizację Antydopingową (WADA, *World Anti-Doping Agency*) w 2004 roku ujawniła, że 36% pozytywnych wyników dotyczyło stosowania substancji androgeno-anabolicznych.

Obserwuje się przewlekłe, wielomiesięczne (a nawet wieloletnie) przyjmowanie substancji androgeno-anabolicznych. W Stanach Zjednoczonych stwierdza



Dr med. Łukasz Łaczmański, Pracownia Endokrynologii Molekularnej, Katedra i Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Leczenia Izotopami, Akademia Medyczna im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław, tel.: 071 784 25 58, 605 314 478, faks: 071 327 09 57, e-mail: laczman@endo.am.wroc.pl

się coroczny wzrost sprzedaży substancji androgenno-anabolicznych o około 20%. Często sięgają też po nie zawodnicy u schyłku kariery sportowej.

## Anaboliki w dopingu

Głównymi substancjami stosowanymi w dopingu farmakologicznym są steroidy anaboliczne. Należą one do syntetycznych pochodnych testosteronu. Modyfikacja cząsteczki testosteronu powoduje zwiększenie jego właściwości anabolicznych w porównaniu z działaniem androgennym (które w różnym stopniu cechują każdy anabolik), zwolnienie tempa metabolizmu i wydłużenie czasu działania.

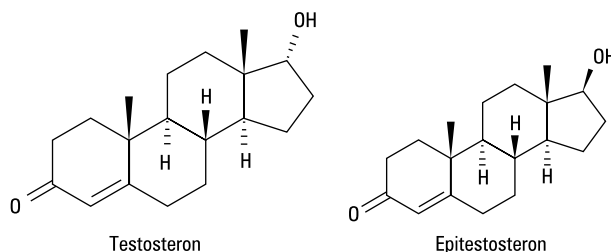
Na liście środków zabronionych do stosowania przez sportowców, opracowanej przez WADA w 2006 roku, wymienia się dwie grupy hormonów steroidowych. Do pierwszej należą endogenne steroidy (androstendiol, androstendion, dehydroepiandrosteron [DHEA], dihydrotestosteron, testosteron i podobne substancje). Do drugiej grupy zalicza się steroidy egzogenne, są to estry  $17\alpha$ -alkyl-testosteronu (stanazolol, metylotestosteron, metandienon, oksandrolon, oksymesteron) oraz estry  $17\beta$ -OH-testosteronu (nandrolon, drostanolon, trenbolon, methenolon, boldenon).

Większość steroidów anabolicznych ulega dwustopniowym przemianom w organizmie.

W pierwszej fazie dochodzi do redukcji reszt ketonowych, oksydacji grup hydroksylowych oraz oksydoredukcji wiązań pomiędzy atomami węgla w szkieletie steroidowym.

W drugiej fazie metabolizmu następuje sprzężanie powstałych metabolitów z kwasem glukuronowym i siarkowym, co pozwala na ich wydalenie przez nerki. Stosowane sposoby identyfikacji steroidów anabolicznych opierają się na wykrywaniu ich metabolitów w moczu. Produkty II fazy (siarczany i glukuroniany) są przekształcane do odpowiednich metabolitów I fazy, a następnie oczyszczane i zagęszczane. Niekiedy wytwarza się bardziej lotne pochodne, które mogą być następnie analizowane metodami GC/MS. Zatem wykrycie obecności w organizmie egzogennych steroidów anabolicznych może być dokonane albo przez bezpośrednią identyfikację danego związku lub pośrednio przez wykazanie obecności jednego z jego metabolitów, który fizjologicznie nie występuje w moczu.

Wykrycie dopingu za pomocą substancji produkowanych endogenie (np. testosteronu) jest znacznie trudniejsze do udowodnienia. Wyżej wymienione metody GC/MS nie są w tym przypadku wystarczające. W związku z tym określa się wskaźnik stężeń testosteronu do epitestosteronu (*T/E ratio*) oraz współczynnik zawartości izotopów węgla  $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$  oznaczanych metodą spektrometrii masowej (IRMS, *isotope ratio mass spectrometry*).



Rycina 1. Wzór testosteronu i epitestosteronu

Figure 1. Chemical formula of the testosterone and the epitestosterone

## Epitestosteron

Epitestosteron (ET, *epitestosterone*) jest  $17\alpha$  epimerem testosteronu, a więc różni się od niego jedynie przestrzenną budową cząsteczki — konfiguracją grupy OH. Po raz pierwszy stwierdzono jego obecność w tkance wątroby królika w 1947 roku [5] (ryc. 1).

Większość obecnego w ustroju ET wytwarzają jądra. Stymulacja gruczołu śródmiąższowego choriogonadotropiną powoduje wzrost stężenia glukuronianów ET w moczu, natomiast upośledzenie stymulacji komórek Leydiga, które obserwuje się po podaniu testosteronu, powoduje obniżenie ilości wydalanego ET [6].

Mniejsza część wytwarzanego ET jest prawdopodobnie pochodzenia nadnerczowego. Stymulacja hormonu adrenokortykotropowego (ACTH, *adrenocorticotrophic hormone*) powoduje znaczne podwyższenie stężenia glukuronianu ET zawartego w moczu [7]. Istnieją również doniesienia o wytwarzaniu niewielkich ilości ET przez tkanki obwodowe, jednak dane te nie są odpowiednio udokumentowane.

Dotychczas niewiele wiadomo o biochemicznych drogach powstawania ET zarówno w jądrach, jak i poza nimi. U niektórych ssaków (np. u królików, świnek morskich i myszy) wysoka aktywność  $17\alpha$ -oksydoreduktazy hydroksysteroidowej umożliwia prostą konwersję testosteronu do androstendionu, a następnie do epitestosteronu [8].

U człowieka wykazano niską aktywność  $17\alpha$ -oksydoreduktazy hydroksysteroidowej, dlatego konwersja testosteronu do ET jest minimalna [9]. Wykazano prawdopodobny szlak metaboliczny z pregnenolonu prowadzący do syntezy ET. Pregnenolon w reakcji katalizowanej przez syntetazę, w obecności cytochromu P-450, przekształca się w androsteno- $3\beta$ -ol. Równolegle możliwe jest utlenianie pregnenolonu do androsteno- $17\beta$ -diolu, który stanowi prekursor ET [10, 11].

Początkowo uważano, że ET jest pozbawiony jakiegokolwiek biologicznego znaczenia. Jednak już w 1977 roku stwierdzono, że ma on zdolność hamowania aktywności obecnej w jądrze  $5\alpha$  reduktazy [12]. Epitestosteron ogranicza rozwój takich androgenozależnych

narządów, jak gruczoł krokowy, pęcherzyki nasienne, nerki i mieszk włosowe.

Zmniejszenie masy stercza po podaniu ET może wynikać zarówno z bezpośredniego współzawodnicstwa o receptor androgenowy, jak również hamowania sterczowej 5- $\alpha$  reduktazy (przede wszystkim II typu).

Epitestosteron działa również w obrębie jąder szczura i człowieka jako kompetycyjny inhibitor niektórych enzymów zależnych od cytochromu P-450. Ten hamujący wpływ na biosyntezę androgenów wywierany przez ET stanowi kolejny element jego antyandrogennej aktywności.

Uzyskane wyniki wskazują, że omawiany związek działa w różnych miejscach osi podwzgórze–przysadka–gonada. Obniżenie stężenia testosteronu (spowodowane inhibicją biosyntezy w jądrze) może stymulować uwalnianie gonadoliberyny (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) równoległe jednak zaznacza się bezpośredni wpływ ET na przysadkę jako inhibitora postranskrypcyjnego procesu syntezy gonadotropin, co skutkuje redukcją stężenia gonadotropin. Nie wyklucza się również jego hamującego oddziaływania bezpośrednio na podwzgórze [13].

Wykazano także, że bezpośrednio blokuje on obwodowe receptory androgenowe, przy czym nie wykazuje on wewnętrznej aktywności androgennej.

Niezwykle interesujący jest również fakt, że ET jako endogenne antyandrogen jest wytwarzany przez całe życie, włącznie z okresem płodowym. Wobec androgenozależnego charakteru wielu narządów ET niewątpliwie moduluje ich rozwój i prawidłowe funkcjonowanie.

Analogicznie do testosteronu, ET jest ligandem dla enzymów z grupy UDP-glukuronosulfotransferaz. Jest wydalany z moczem w postaci glukuronianu. Ilość wydalanego z moczem ET jest nieznacznie mniejsza od ilości wydalanego testosteronu (T, *testosterone*) i wynosi u mężczyzn 200–500 nmol/24 h i 80–500 nmol/24 h u kobiet [11, 14].

Dobowe wytwarzanie ET przez organizm zdrowego mężczyzny wynosi średnio 0,2 mg. Niskie stężenie tego związku w surowicy (50–250 pg/ml) jest spowodowane niewielką produkcją i wysokim klirensem metabolicznym. Epitestosteron wykazano w nadnerczach, jajnikach, jądrach, wątrobie i nerkach. Wydalanie ET osiąga maksimum między 20. a 30. rokiem życia [11].

W 1983 roku Donike i wsp. przedstawili badania dotyczące zastosowania ET w kontroli antydopingowej w kontekście dopingu testosteronem [15]. Współczynnik stężeń T/ET w moczu jest stały i wynosi około 1:1. Zmienność między- i wewnątrzpopulacyjna tego wskaźnika jest mała. W niektórych przypadkach (i grupach etnicznych) może być jednak wyższy. Wysilek fizyczny nie modyfikuje go. Prawdopodobnie może on być podwyższony w wyniku stosowania na przykład koksybów i opioidowych

leków przeciwbólowych, alkoholu. Na wartość tego wskaźnika wpływ może mieć też niewłaściwe przechowywanie próbek (rozwój flory bakteryjnej).

Nielegalne stosowanie testosteronu powoduje wzrost jego metabolitów w moczu natomiast nie wpływa na pochodne ET. Aby utrzymać niezmienną wartość współczynnika T/ET, zawodnicy stosowali oprócz testosteronu także ET, co jednak jest postępowaniem nieskutecznym przy ilościowym ich oznaczaniu.

Zasadniczym badaniem w procesie kontroli antydopingowej jest określanie stężenia hormonów steroidowych w moczu sportowców. Jednak oznaczenie samej pochodnej testosteronu (uglukuronizowany testosteron — TG, *testosterone glucuronide*) nie jest pomiarem adekwatnym. Całkowite stężenie tego hormonu w moczu jest zmienne osobniczo. Dlatego w kontroli antydopingowej bada się stosunek uglukuronizowanego testosteronu (TG) do uglukuronizowanego epitestosteronu (EG, *epitestosterone glucuronide*) [15]. Wartość progowa współczynnika TG/ET wynosi 4. Jest to właściwe badanie wstępne. Stwierdzenie wyższej wartości TG/ET powinno prowadzić do ustalenia przyczyny nieprawidłowo wysokiego stężenia testosteronu. Zgodnie z zaleceniami WADA z 2004 roku, u zawodników, u których kilkakrotnie wykazano podwyższony wskaźnik T/E oraz u tych sportowców, u których stężenia testosteronu, epitestosteronu i DHEA przekraczają ustalone wartości, powinno się wykonać badanie współczynnika izotopowego atomów węgla metodą IRMS [16].

## Enzymy UDP-glukuronosulfotransferazy

Metabolizm testosteronu (i związków pochodnych) odbywa się głównie w wątrobie i ma związek z procesami hydroksylacji, redukcji, oksydacji oraz sprzęgania z grupami tiolowymi (SH, *thiol group*) lub kwasem glukuronowym. Powstałe konjugaty stają się rozpuszczalne i są łatwo wydalane z moczem (nie ulegają wiązaniu z białkami nośnikowymi). W niewielkich ilościach testosteron i jego metabolity są wydalane z moczem w postaci niezmiennych.

Donorem reszty glukuronowej jest kwas UDP-glukuronowy, natomiast enzymami katalizującymi reakcję glukuronidacji są transferazy glukuronylowe występujące zarówno w siateczce śródplazmatycznej, jak i w cytoplazmie wielu narządów (np. w sterczu). UDP-glukuronylotransferazy tworzą rodzinę enzymów (u ludzi 18), a ich synteza i aktywność są uwarunkowane genetycznie [17]. Pod względem homologii struktury pierwszorzędowej dzieli się ona na dwa rodzaje: UGT1 i UGT2. Natomiast ilościowo rodzaje te skupiają po 50% różnych typów enzymów [18].

Enzymy z grupy UGT1 są kodowane przez gen składający się z 17 egzonów zlokalizowanych na chromo-

somie 2 (2q37). Poszczególne izoformy powstają na drodze alternatywnego *splicingu* poprzez połączenie egzonu 1. i kombinacji egzonów 2.–5. [19]. Sześć z izoform jest syntetyzowanych w trzustce. Enzymy z grupy UGT1A wchodzi także w skład łańcucha metabolicznego, w wyniku którego powstaje między innymi przygotowana do wydalania uglukuronowana bilirubina. Wiele polimorfizmów zlokalizowanych zarówno w egzonie 1., jak i w sekwencji promotorowej koreluje z hiperbilirubinemią pierwotną [19].

Enzymy z grupy UGT2 kodowane są przez oddzielne geny, każdy złożony z sześciu egzonów [20]. Isoformy UGT2A zabezpieczają na przykład system węchowy przed egzogennymi substancjami zapachowymi, przyczyniając się do „wyciszenia” stymulowanego układu węchowego [21].

Izoformy enzymów z grupy UGT2B występują w różnych tkankach. Geny, które je kodują są zlokalizowane na chromosomie 4 (4q13–21.1). Wyróżnia się siedem izoform: UGT2B4, B7, B10, B11, B15, B17, B28. UGT2B4, B10 i B11 — związane są z metabolizmem kwasów żółciowych oraz kwasów tłuszczowych, natomiast UGT2B28 — estradiolu [20].

Trzy ostatnie izoformy, czyli: UGT2B7, B15 i B17 mają ścisły związek z przeniesieniem reszty glukuronowej na androgeny. Są one syntetyzowane w wątrobie, komórkach skóry i prostaty. Badania linii komórkowych raka prostaty wykazały, że ekspresja genów kodujących te izoformy jest ściśle dodatnio skorelowana z lokalnym stężeniem androgenów (które wykazują działanie auto- i parakryne). Ma to określone implikacje kliniczne (w przypadkach opornych na leczenie ablacyjne) [18].

Najszerze spektrum działania w stosunku do steroidów ma izoforma UGT2B7. Wykazuje wysokie powinowactwo zarówno do mineralo-, glukokortykoidów, progesteronu, androgenów, jak i do ich zredukowanych metabolitów. Dodatkowo enzym ten jest specyficzny w stosunku do zredukowanych C21- i C19 steroidów i katecholesterolenów [18].

Podobnym działaniem charakteryzuje się izoforma UGT2B15, która katalizuje przeniesienie reszty glukuronowej na zredukowane androgeny. Interesujący jest fakt, że izoforma ta jest ekspresjonowana nie tylko w wątrobie, komórkach skóry czy prostaty, ale również w komórkach tkanki tłuszczowej [18].

## Enzym UGT2B17

Jednym z głównych enzymów grupy UGT2B jest enzym UGT2B17, posiadający ponad 90-procentową homologię w strukturze I-rzędowej z izoformą UGT2B15 [22].

Gen kodujący ten enzym po raz pierwszy otrzymano w 1996 roku z cDNA wyizolowanego z komórek

prostaty. Jednak w późniejszym czasie transkrypt tego genu wykryto w wielu innych tkankach, takich jak skóra, mózg, macica itp. Głównymi substratami enzymu kodowanego przez ten gen są testosteron i dihydrotestosteron (DHT). Dlatego bierze on udział w regulacji wydalania z organizmu testosteronu oraz jego pochodnych [22].

Do 2003 roku nie znano żadnych form polimorficznych tego enzymu. Dopiero ostatnio odkryto, że istnieją populacje ludzi nieposiadające genu *UGT2B17* (dotyczy to głównie rasy azjatyckiej) [23].

## Genotyp UGT2B17 a wyniki kontroli antydopingowej

W 2008 roku szwedzcy naukowcy opublikowali wyniki badania wpływu polimorficznych form genu *UGT2B17* na metabolizm testosteronu, a konkretnie stosunek T/ET w moczu (zastosowano typową procedurę realizowaną w kontroli antydopingowej) [24].

U 145 ochotników sprawdzono występowanie genu transferazy glukuronowej typu 2B17. Okazało się, że 33% probantów posiadało oba allele tego genu (genotyp ins/ins), 52% miało tylko jedną kopię genu (genotyp ins/del), a 15% było pozbawionych obu kopii tego genu (genotyp del/del) [24].

Spośród tych osób wybrano 55 zdrowych ochotników (niemających nic wspólnego ze sportem), z których 17 miało genotyp del/del, 24 — del/ins, a 14 — ins/ins. Podano im po 360 mg testosteronu. W wyniku badania okazało się, że spośród osób pozbawionych genu *UGT2B17* 40% nie przekroczyło granicy TG/TE 4,0 w pierwszych 15 dniach testu, natomiast wyższe dawki testosteronu spowodowały przekroczenie tej wartości dopiero w 9. dniu testu (dla porównania del/ins — 7. dzień, ins/ins — 6. dzień). Reasumując, w wyniku badań prowadzonych w ostatnich latach wykryto, że osoby pozbawione genu *UGT2B17* po podaniu testosteronu mają znacznie mniejszy stosunek TG/EG niż osoby z chociaż jedną kopią genu [24].

W innych badaniach stwierdzono, że podanie 200 mg testosteronu 8 zawodnikom rasy żółtej spowodowało podwyższenie wskaźnika T/TE tylko u trzech z nich, u pozostałych wyniki były fałszywie ujemne.

W kolejnym badaniu u 122 zdrowych mężczyzn (48 Szwedów i 74 Koreańczyków) oceniono wydalanie między innymi glukuronianu testosteronu. U homozygot del/del wykazano minimalne lub brak wydalania testosteronu w moczu. Taka konstelacja genetyczna (del/del homozygoty) jest 7 razy częstsza wśród Koreańczyków (66,7%) niż wśród populacji szwedzkiej (9,3%). Ponadto Szwedzi mieli wyższe stężenie testosteronu niż Koreańczycy [25].

Powyższe wyniki zmuszają do bardziej refleksyjnego spojrzenia na kontrolę antydopingową. Uzasad-

nione wydaje się wprowadzenie genotypowania u sportowców i uzależnienia od genotypu wartości nieprzekraczalnej TG/TE.

## Piśmiennictwo

1. Laure P. Doping: epidemiological studies. *Presse Med* 2000; 29: 1365–1372.
  2. Delbeke FT, Desmet N, Debackere M. The abuse of doping agents in competing body builders in Flanders (1988–1993). *Int J Sports Med* 1995; 16: 66–70.
  3. Terney R, McLain LG. The use of anabolic steroids in high school students. *Am J Dis Child* 1990; 144: 99–103.
  4. Kindlundh AM, Isacson DG, Berglund L i wsp. Doping among high school students in Uppsala, Sweden: a presentation of the attitudes, distribution, side effects, and extent of use. *Scand J Soc Med* 1998; 26: 71–74.
  5. Clark LC, Kochakian ChD. The in vitro metabolism of testosterone to  $\Delta$ -androstenedione-3,17, cis-testosterone and other steroids by rabbit liver slices. *J Biol Chem* 1947; 170: 23–33.
  6. Wilson H, Lipsett MB. Metabolism of epitestosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1966; 26: 902–914.
  7. Tamm J, Apostolakis M, Voigt KD. The effects of ACTH and HCG on the urinary excretion of testosterone in male patients with various endocrine disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1966; 53: 61–72.
  8. Arimasa N, Kochakian CD. Epitestosterone and 5 $\alpha$ -androstane-3 $\alpha$ -17 $\beta$ -diol: the characteristic metabolites of androst-4-ene-3,17-dione produced by mouse kidney in vitro. *Endocrinology* 1973; 92: 72–82.
  9. Dray F, Ledru MJ. Metabolism of epitestosterone. Absence of peripheral interconversion of epitestosterone and testosterone and existence of a production of epitestosterone sulfate in normal adult men. *C R Acad Sci Hebd Seances Acad Sci D* 1966; 262: 679–681.
  10. Dehennin L. Secretion by the human testis of epitestosterone, with its sulfoconjugate and precursor androgen 5-androstene-3 $\beta$ ,17 $\alpha$ -diol. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 44: 171–177.
  11. Starka L. Epitestosterone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 87: 27–34.
  12. Monsalve A, Blaquier JA. Partial characterization of epididymal 5 $\alpha$  reductase in the rat. *Steroids* 1977; 30: 41–51.
  13. Bicičková M, Kanceva R, Lapčík O i wsp. The effect of epitestosterone on the plasma levels of LH and FSH in ovariectomized immature rats. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 321–324.
  14. Coffman BL, King CD, Rios GR i wsp. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 73–77.
  15. Donike M, Bärwald K, Klostermann K i wsp. Detection of exogenous testosterone. W: *Sport: Leistung und Gesundheit, Kongressbd. Dtsch Sportartztkongress. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln* 1983: 293–298.
  16. Donike M, Rauth S, Wolansky A. Reference ranges of urinary endogenous steroids determined by gas chromatography/mass spectrometry. W: Donike M, Geyer H, Gotzmann A, Mareck-Engelke U, Rauth S (red.). *Proceedings of the 10th Cologne Workshop on Dope Analysis. Sport und Buch Strauß, Cologne* 1993: 69–86.
  17. Mackenzie PI, Owens IS, Burchell B i wsp. The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 255–269.
  18. Bélanger A, Pelletier G, Labrie F i wsp. Inactivation of androgens by UDP-glucuronosyltransferase enzymes in humans. *Trends Endocrinol Metab* 2003; 14: 473–479.
  19. Owens IS, Ritter JK, Yeatman MT i wsp. The novel UGT1 gene complex links bilirubin, xenobiotics, and therapeutic drug metabolism by encoding UDP-glucuronosyltransferase isozymes with a common carboxyl terminus. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24: 491–508.
  20. Turgeon D, Carrier JS, Lévesque E i wsp. Isolation and characterization of the human UGT2B15 gene, localized within a cluster of UGT2B genes and pseudogenes on chromosome 4. *J Mol Biol* 2000; 295: 489–504.
  21. Tukey RH, Strassburg CP. Genetic multiplicity of the human UDP-glucuronosyltransferases and regulation in the gastrointestinal tract. *Mol Pharmacol* 2001; 59: 405–414.
  22. Beaulieu M, Lévesque E, Hum DW i wsp. Isolation and characterization of a novel cDNA encoding a human UDP-glucuronosyltransferase active on C19 steroids. *J Biol Chem* 1996; 271: 22855–22862.
  23. Jakobsson J, Ekström L, Inotsume N i wsp. Large differences in testosterone excretion in Korean and Swedish men are strongly associated with a UDP-glucuronosyl transferase 2B17 polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 687–693.
  24. Schulze JJ, Lundmark J, Garle M i wsp. Doping test results dependent on genotype of uridine diphospho-glucuronosyl transferase 2B17, the major enzyme for testosterone glucuronidation. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2500–2506.
- Schulze JJ, Lorentzon M, Ohlsson C i wsp. Genetic aspects of epitestosterone formation and androgen disposition: influence of polymorphisms in CYP17 and UGT2B enzymes. *Pharmacogenet Genomics* 2008; 18: 477–485.