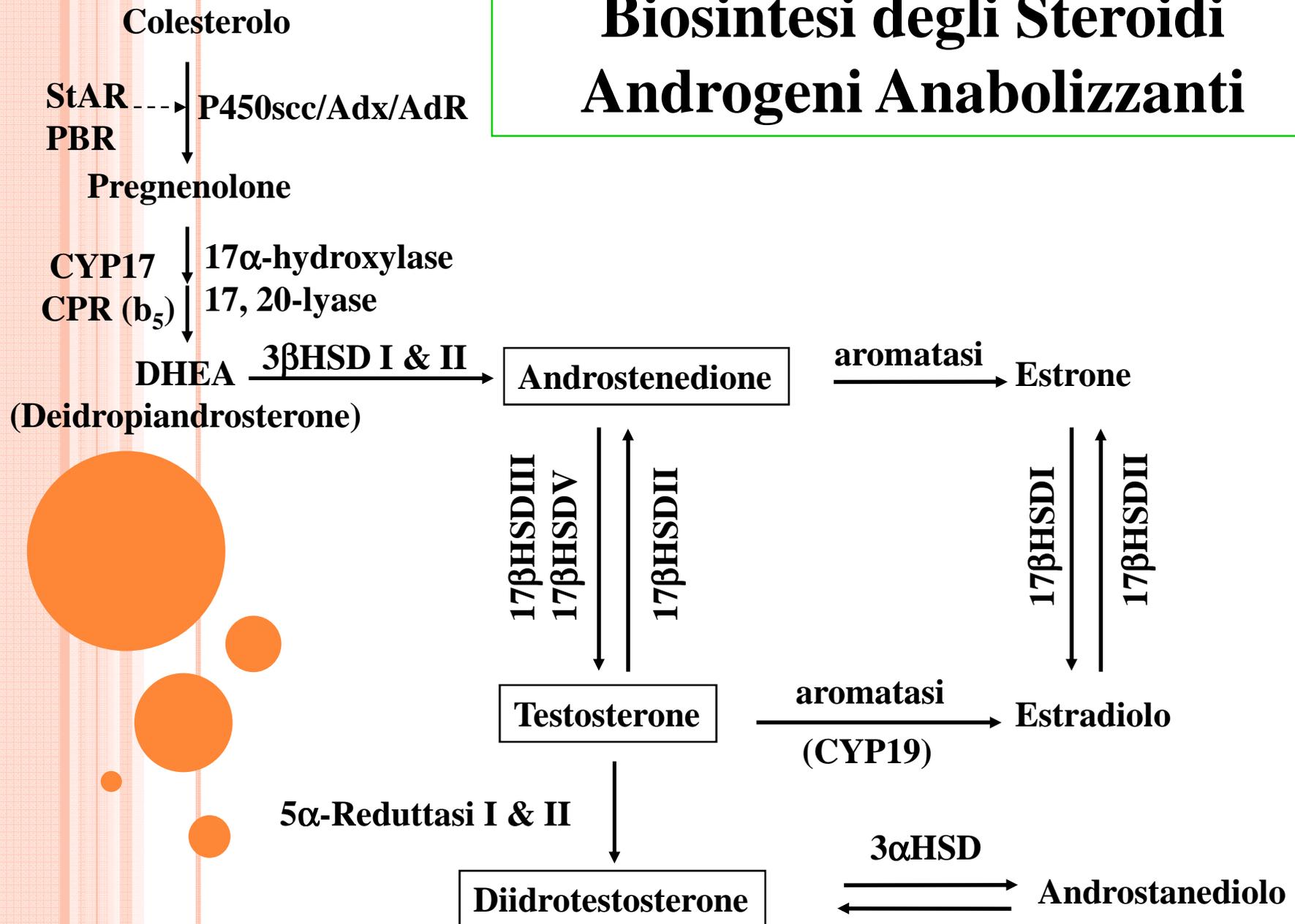


STERIODI ANABOLIZZANTI

- Derivati sintetici del testosterone che sono stati modificati per aumentare l'**azione anabolica** rispetto a quella androgenica



Biosintesi degli Steroidi Androgeni Anabolizzanti



TESTOSTERONE

5-alfa reduttasi

CYP19 (aromatasi)

Diidrotosterone

Estradiolo

Recettore androgeni
(NR3A)

Recettore androgeni
(NR3A)

Recettore estrogeni

Genitali esterni

Differenziamento nella gestazione
Maturazione durante la pubertà
Patologie prostatiche

Follicoli piliferi

Incrementata crescita
durante la pubertà

Genitali interni

Sviluppo durante la gestazione

Muscolo scheletrico

Aumento massa e forza
durante la pubertà

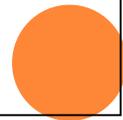
Eritropoiesi

? Osso

Osso

Chiusura epifisi,
aumentata densità

? Libido



Principali organi e tessuti contenenti cellule bersaglio degli steroidi androgeni anabolizzanti e relativi effetti biologici

Organo/tessuto bersaglio	Principali effetti
Cute	Crescita dei peli, aumento produzione di sebo
Fegato	Diminuita sintesi di HDL (high density lipoprotein, il cosiddetto “colesterolo buono”)
Genitali	Differenziamento, maturazione e sviluppo durante varie fasi della vita (da quella gestazionale alla pubertà)
Ipotalamo/ipofisi	Diminuzione della produzione di ormone rilasciante le gonadotropine e delle gonadotropine stesse (LH e FSH), aumentata produzione di ormone della crescita
Muscolo	Aumento della massa muscolare magra e della forza muscolare
Ossa	Aumento della densità ossea, chiusura dell'epifisi
Petto	Aumento della dimensione
Prostata	Aumento della dimensione
Rene	Stimolazione della sintesi di eritropoietina con conseguente aumento del numero dei globuli rossi nel sangue [vedi capitolo relativo all'eritropoietina], ritenzione idrosalina
Sistema immunitario	Diminuita produzione di anticorpi
Sistema Nervoso Centrale	Aumento libido, sensazione di benessere, aumento dell'aggressività
Tessuto adiposo	Aumento della lipolisi, diminuzione grasso addominale

EFFETTI FISIOLÓGICI DEGLI ANDROGENI

Nell'embione

- differenziazione in senso maschile dei genitali interni ed esterni

Alla pubertà

- sviluppo caratteri sessuali secondari
- aumento masse muscolari
- raggiungimento picco massa ossea
- modificazioni psichiche
- sviluppo vis e libido e funzione spermatica

Nell'adulto

- mantenimento vis e libido
- mantenimento caratteri sessuali secondari
- mantenimento forza muscolare
- mantenimento trofismo cutaneo
- mantenimento massa ossea



EFFETTO DEL TE SUL MUSCOLO

Aumento della massa muscolare
incremento della sintesi proteica

il Te a dosaggi soprafisiologici:
**antagonista del
recettore per i glucocorticoidi**

il Te stimola
l'espressione dell'IGF-I e
dowregula l'IGF-I binding-4
nel muscolo

in vitro:
l'effetto anabolizzante di
dosaggi soprafisiologici di Te è
mediato da un **meccanismo
recettore-androgeno-dipendente**

STERIODI ANABOLIZZANTI

Effetti sulla composizione corporea

BODY COMPOSITION:

aumento massa magra

riduzione massa grassa

riduzione dell'adiposità localizzata in regione glutea, femorale e tricipitale
nelle donne

effetto lipolitico ed anabolico sulla muscolatura scheletrica potenziato dalla
restrizione calorica



RAGGRUPPAMENTO AZIONI FARMACOLOGICHE

- **Azioni morfogeniche:** irreversibili; si verificano durante l'embriogenesi
- **Azioni stimolatorie:** pubertà (peli, corde vocali, ossa)
- **Azioni di mantenimento:** reversibili; comportamento, libido, funzione riproduttiva
- **Altre azioni:** diminuzione tessuto linfoide; stimolazione eritropoiesi.

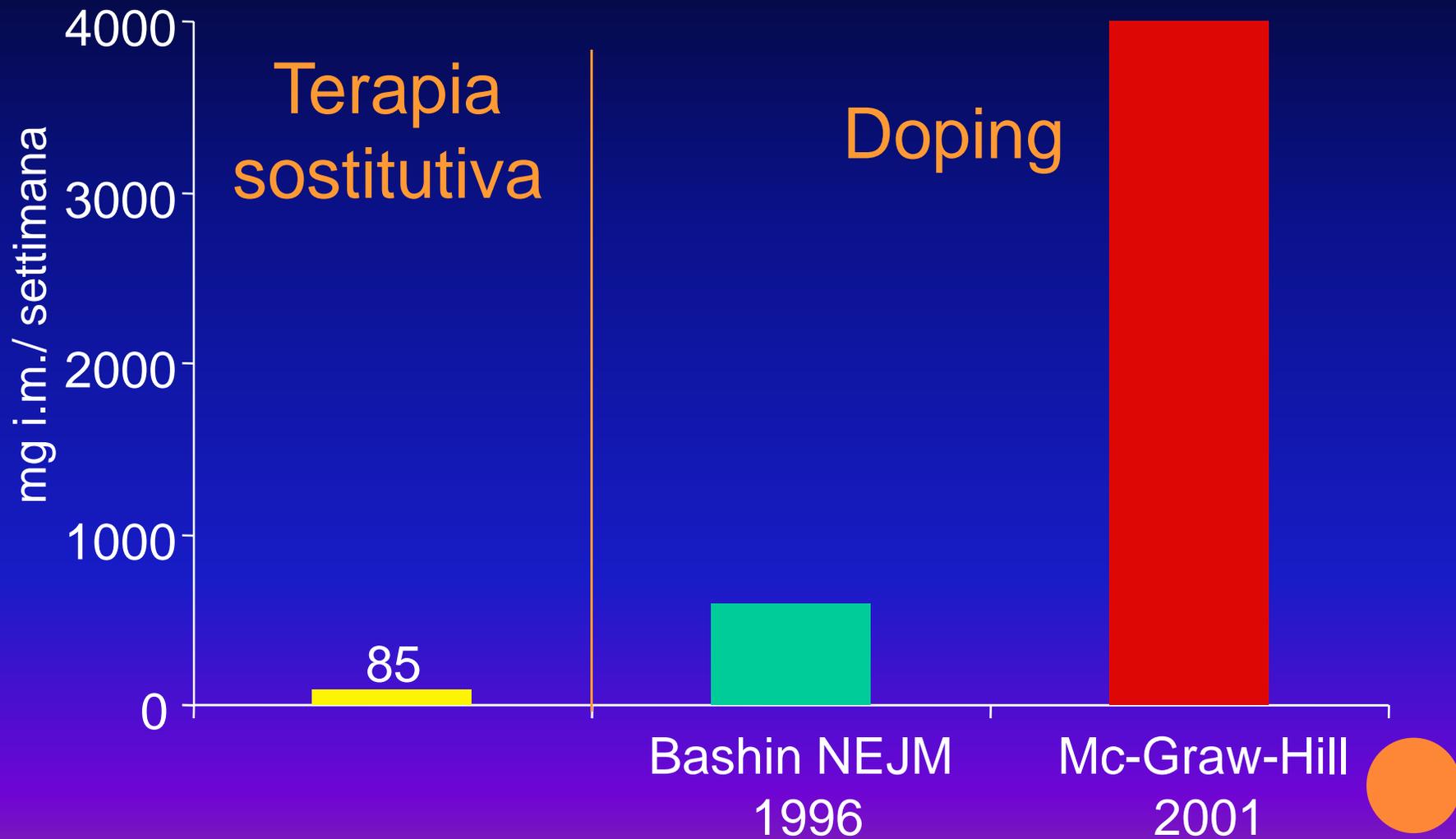


Raggruppamento azioni farmacologiche

- **Effetti virilizzanti:** regolazione gonadotropine; spermatogenesi; sviluppo sessuale
- **Effetti anabolici proteici:** incremento densità ossea, massa muscolare, globuli rossi



DOSI TERAPEUTICHE E DOPANTI DEGLI ANDROGENI NEL MASCHIO



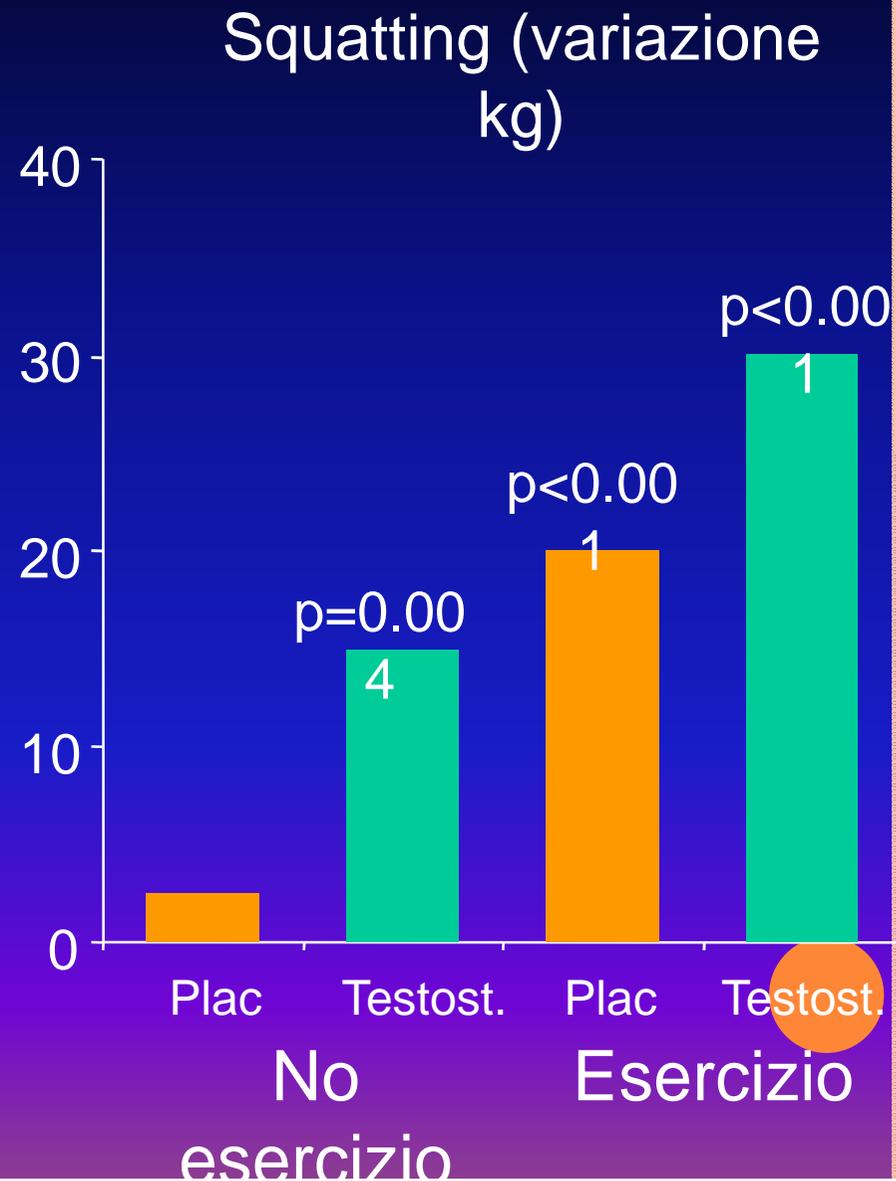
EFFETTI DEL TE SUL MUSCOLO SCHELETRICO

	Età	Dose di Testost.	Modifiche della massa magra	Modifiche massa grassa	Modifiche della forza muscolare
Bhasin 1997	19-47	100mg/sett per 10 sett	+10 %	Nessuna modifica	+ 22 %
Katzenelson 1996	22-69	100mg/sett per 18 mesi	+7%	-14% body -13% s.c.	Non misurato
Brodsky 1996	33-57	3mg/kg ogni 15 gg per 6 mesi	+15%	-11%	Non misurato
Wang 1996	19-60	5 mg s.l. tre volte al giorno per 6 mesi	+2 %	Nessuna modifica	+ 8.7 kg Leg-press
Snyder 2000	22-78	Te patch per 12-36 mesi	+3.1 %	Nessuna modifica	Nessuna variazione
Wang 2000	19-68	Gel 50-100 mg/die per 180	+2.7	-1 kg	+11-13 Leg-press

EFFETTO DEL TE SULLA PERFORMANCE

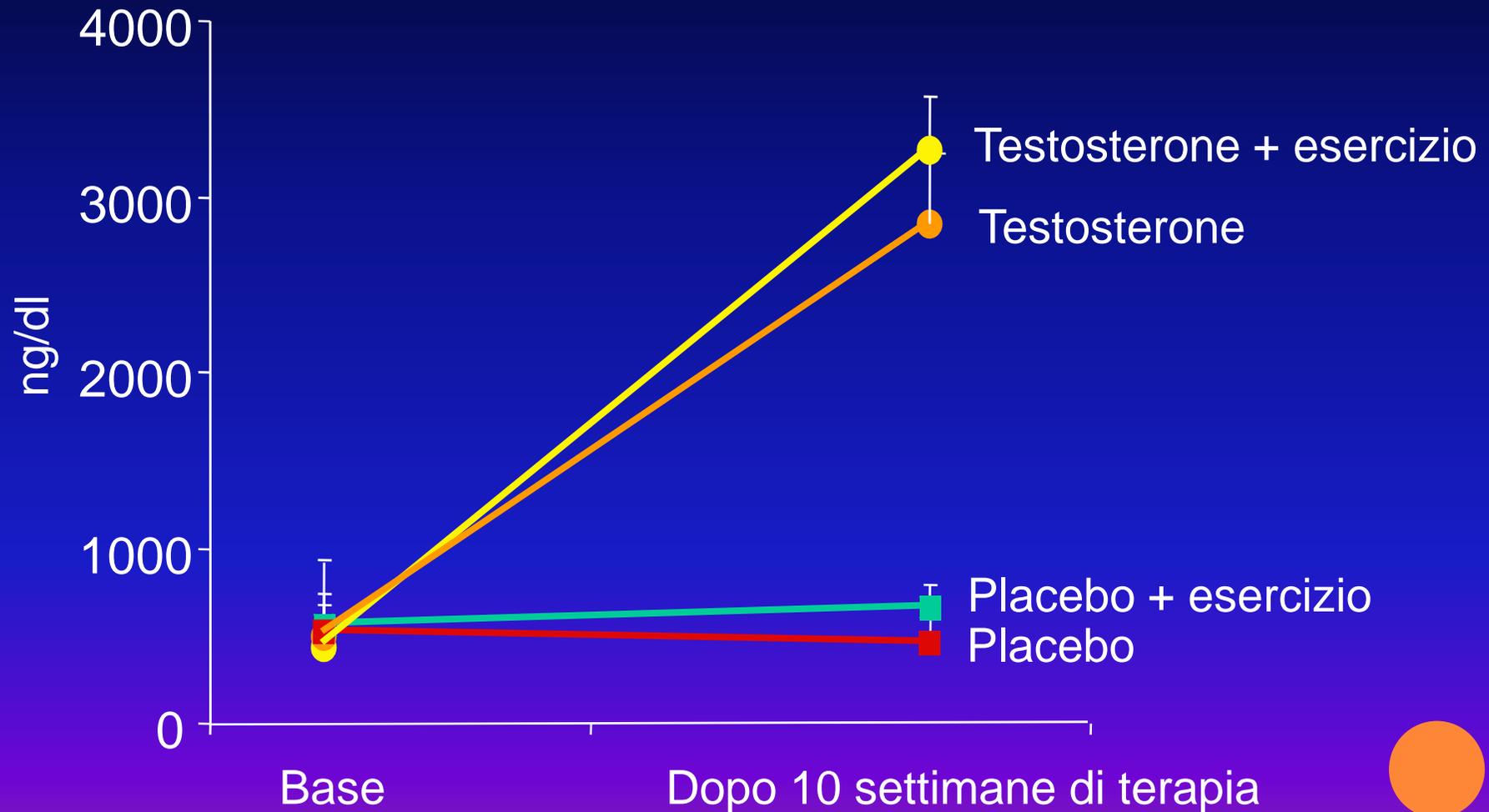
- Aumento della forza muscolare volontaria
- Probabile effetto sulla performance di durata
- Il Te riduce il tempo di reazione e regola la trasmissione neuromuscolare

EFFETTO SULLA FORZA MUSCOLARE DELLA SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE, CON O SENZA ESERCIZIO FISICO, IN MASCHI NON ATLETI



Bhasin et al NEJM 1996

VARIAZIONE DEI LIVELLI DI TESTOSTERONE TOTALE DOPO SOMMINISTRAZIONE DI TESTOSTERONE ENANTATO (600 mg/settimana) O PLACEBO



Bashin et al, 1990

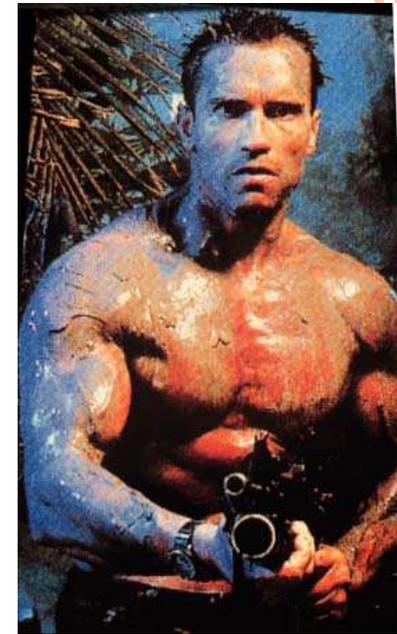
Effetto comportamentale

il T induce gli atleti a sopportare
carichi di lavoro più intensi
provocando **l'ipertrofia muscolare**



AAS: REAZIONI AVVERSE A LIVELLO DEL SNC

- Euforia, mania, paranoia
- Aggressività, ira, tendenza all'omicidio, abusi sessuali
- Depressione, tendenza al suicidio durante l'astinenza



GLI AAS COME DOPING FUNZIONANO!

- Aumentano la forza e la massa muscolare. Aumentano l'aggressività, la resistenza agli allenamenti e il recupero dopo carichi di lavoro intensi
- I giovani e le donne: risentono maggiormente dell'effetto anabolizzante degli steroidi in termini di performance, ma sono anche coloro che hanno il maggior rischio di effetti collaterali



USI CLINICI

Terapia sostitutiva

Ipogonadismo

prepuberale: congenito e acquisito; terapia per 2-3 anni fino alla pubertà; dosi basse di mantenimento

postpuberale: disfunzione testicolare primaria; secondario alla distruzione dell'adenoipofisi

Invecchiamento e impotenza



USI CLINICI

Tumore mammella; endometriosi

uso limitato a causa degli effetti virilizzanti

Azione anabolica proteica:

aumentato uptake aminoacidi; incremento RNA polimerasi nel muscolo scheletrico; antagonismo delle azioni dei glucocorticoidi; utilizzato per persone di bassa statura (19-nortestosterone)



SPECIALITÀ MEDICINALI, CONTENENTI STEROIDI ANABOLIZZANTI, PER USO TERAPEUTICO IN ITALIA

- Clobestol: Alfatrofodermin[®], Trofodermin[®]
- DHEA: Gynodian depot[®]
- Nandrolone: Deca-Durabolin[®], Dynabolon[®]
- Mesterolone: Proviron[®]
- Ossandrolone: Oxandrolone[®]
- Testosterone: Andriol[®], Androderm[®], Androgel[®], Facovit[®], TestoEnant[®], Testogel[®], Testovis[®], Testoviron[®], Sustanon[®]



Principali steroidi androgeni anabolizzanti utilizzati nel doping

AAS endogeni	AAS esogeni
Testosterone	Nandrolone
Diidrotosterone	Metandienone
Androstenedione	Stanazolo
Deidropiandrosterone	Fluoximesterone
	Tetraidrogestrinone
	Boldenone
	Mesterolone
	Metenolone
	Oxandrolone



Modalità di assunzione degli AAS nel doping

Assunti, sia per via orale che iniettiva, in modo ciclico tipicamente per periodi di 6-8 settimane intervallati da un uguale periodo di astensione.

Si utilizza uno schema di tipo piramidale con dosi crescenti e poi decrescenti

Rispetto ai dosaggi utilizzati nella terapia dell'ipogonadismo i dosaggi nel doping sono 10 a 40 volte superiori (anche > 100 tra pesisti).

Spesso uso contemporaneo di più anabolizzanti per evitare la tolleranza a un particolare steroide (modalità "stacking" - letteralmente accatastare)

Utilizzo contemporaneo di altre sostanze

- ✓ per contrastare gli effetti avversi (es. HCG per ridurre inibizione testosterone endogeno)
- ✓ per evitare di essere individuati ai controlli antidoping
- ✓ per potenziare l'azione anabolizzante



EFFETTI AVVERSI DELL'ECCESSO DI ANDROGENI NEL MASCHIO - 1

- Soppressione della funzione riproduttiva (contraccezione maschile), riduzione volume testicolare
- Ginecomastia
- Ipertrofia prostatica/aumentato rischio di
- Neoplasie prostatiche
- In epoca prepubere:
Pseudopubertà precoce, accelerazione saldatura cartilagini di accrescimento



EFFETTI AVVERSI DELL'ECCESSO DI ANDROGENI NEL MASCHIO - 2

- Poliglobulia
- Alterazioni profilo lipidico (aumento colesterolo LDL, riduzione colesterolo HDL)
- Alterazioni emocoagulative
- Riduzione sensibilità insulinica
- Ipertensione arteriosa
- Aumento rischio cardiovascolare (?)
- Disturbi psichici (specie con uso discontinuo):
depressione, disturbi del comportamento, disturbi maniacali, psicosi
- Epatotossicità (con androgeni 17α -alchilati)



STEROIDI ANDROGENI ANABOLIZZANTI

EPIDEMIOLOGIA DELL'ABUSO

USA: 3-12% di maschi e l'1-2% di femmine adolescenti utilizzano anabolizzanti

Indagine tra studenti di Scuole Medie Superiori di Verona che anabolizzanti sono le sostanze dopanti più utilizzate e come vengano acquistate prevalentemente presso palestre e/o centri sportivi.

In Belgio su praticanti di *body building*, utilizzando test antidoping senza preavviso (uno dei rarissimi studi con questa metodica), vennero trovati positivi agli steroidi anabolizzanti il 42% dei soggetti esaminati

A Roma il 70% delle palestre “offre” anabolizzanti entro 2 settimane dall'iscrizione; il 90% dopo 4



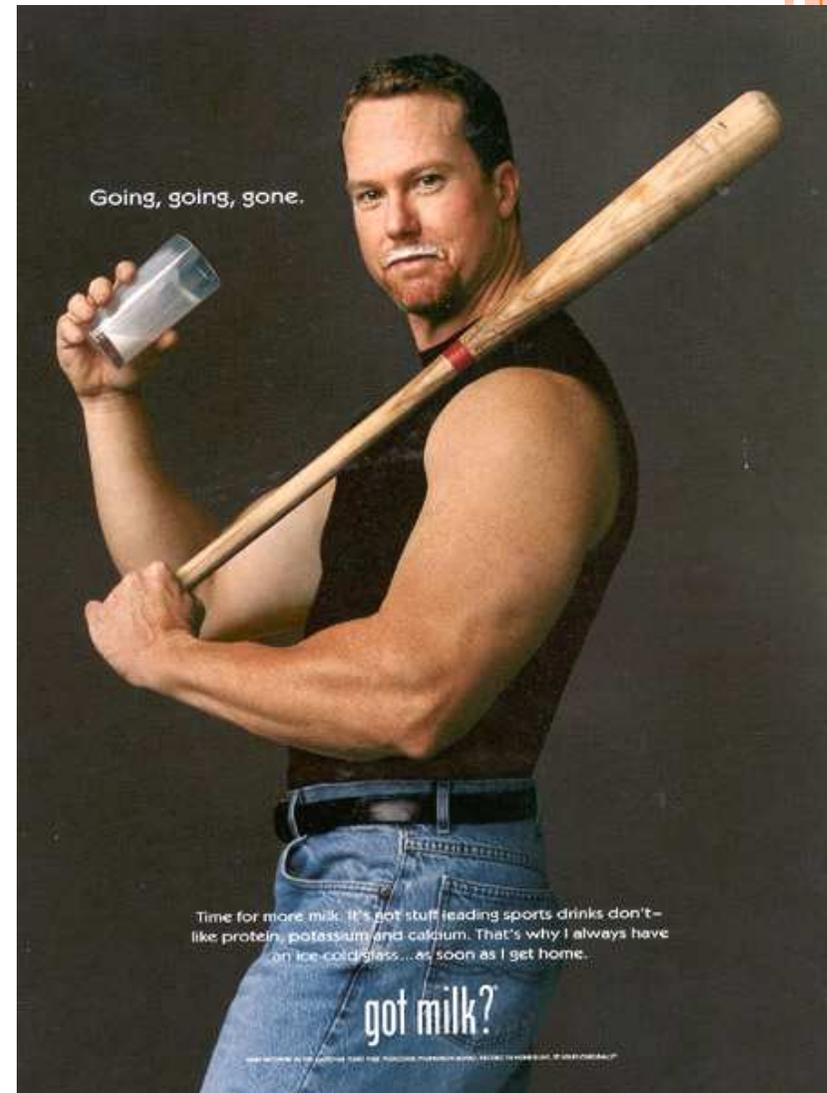
ANDROSTENEDIONE

- I produttori dichiaravano che l'androstenedione è un "proormone" che può aiutare a costruire i muscoli
- La sua popolarità iniziò nel 1998 "grazie" a Mark McGwire, uno dei più famosi giocatori di baseball americani, che ne promuoveva l'uso

"Well, I didn't endorse it. I didn't promote it. It's just something that helped me through my workouts. Period. That's it. Everybody takes supplements when they work out. You need to."

-Mark McGwire on Androstene, ESPN Magazine May 17, 1999

- Disponibile come prodotto OTC sia negli USA che in UK



Tribulus terrestris

Il *Tribulus terrestris* è balzato agli onori della cronaca grazie alle polemiche sorte sul suo possibile impiego da parte dei giocatori dell'Inter.

Il suo meccanismo sarebbe quello di innalzare il tasso di LH nell'uomo e di FSH nella donna con aumento di testosterone nel primo caso e di ormoni femminili nel secondo. Di fatto agirebbe come un precursore del testosterone.

La casa produttrice afferma che una combinazione di Tribulus e di DHEA può incrementare i livelli di testosterone del 50%, provocando un aumento fino a 4 Kg di massa muscolare in 5 giorni), una drastica riduzione del tessuto grasso e una costruzione e tonificazione del proprio fisico in modo veloce!!!!

Il prodotto viene pubblicizzato ampiamente in centinaia di siti internet e in riviste, soprattutto indirizzate ai praticanti di bodybuilding.



DIPENDENZA DAGLI AAS

- Dipendenza psicologica comune
- Dipendenza fisica controversa

Sindrome d'astinenza da AAS (modello bifasico)

- Prima fase (1-2 settimane)
 - agitazione, instabilità vasomotoria
 - Può essere necessaria ospedalizzazione
- Seconda fase (mesi)
 - depressione, debolezza
 - Esacerbazione sintomatologia da stato ipogonadale

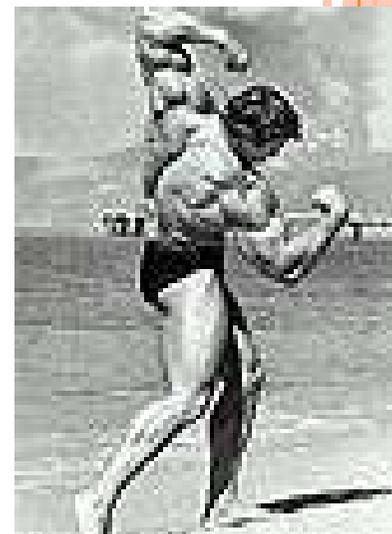


ALTRE REAZIONI AVVERSE DEGLI AAS

- **Bambini**
 - Fusione piastra epifisaria
 - Arresto della crescita
- **Infezioni**
 - Ascessi/cellulite, HIV, epatiti virali
- **Rotture tendini (superallenamento?)**
- **Edemi per ritenzione idrica**
- **Policitemia**



Reazioni avverse degli AAS specifiche per l'uomo



- **Infertilità**
 - Incidenza incrementata durante l'uso
 - Reversibile alla sospensione e con uso di gonadotropine corioniche
- **Ginecomastia**
 - Si può utilizzare il testolattone (derivato del testosterone)
- **Iperplasia prostatica, tumori prostata**



Reazioni avverse degli AAS specifiche per la donna

- Amenorrea
- Atrofia del seno
- Irsutismo
- Ispessimento del clitoride
- Abbassamento della voce
- Effetti spesso irreversibili



DETERMINAZIONE DELL'ASSUNZIONE DI STEROIDI ANABOLIZZANTI

- Semplice determinazione dei livelli di ormone non è sufficiente per enormi variazioni individuali, giornaliere, in funzione dell'esercizio
- Identificazione analitica di sostanze/metaboliti anomali
- Determinazione del rapporto T/E



TECNICHE ANTIDOPING PER AAS

- **Steroidi sintetici: individuabili con gascromatografia o spettrofotometria di massa**
 - **HPLC-MS di metaboliti coniugati**
- **Per indagare la somministrazione esogena di testosterone viene usato il rapporto testosterone/epitestosterone nelle urine**
- **Un T/E > 4 è considerato sospetto (normale < 2)**
- **Altro rapporto indicativo: T/LH > 30**
- **Rapporto di 5 α /non-5 α C₁₉ steroidi**



ANTIDOPING AAS

STRATEGIE PER EVITARE DI ESSERE INDIVIDUATI

- **Utilizzo di sostanze difficili da individuare**
- **Periodi di astinenza**
 - **AAS sintetici iniettabili individuali fino ad oltre 6 mesi**
- **Diuretici per diluire le urine**
- **Uso di ketoconazolo: riduce l'eliminazione del testosterone endogeno fornendo così un rapporto T/E "normale"**
- **Uso di finasteride per diminuire la formazione dei metaboliti 5 α -ridotti**
- **Assunzione di epitestosterone**
- **Contaminanti batterici**
- **Alterare i campioni (sostituzione, ecc.)**



INDIVIDUARE IL DIIDROTESTOSTERONE (DHT)

- Problemi: breve emivita DHT endogeno
- Isotope Ratio Mass Spectrometry
 - ^{13}C contenuto di DHT endogeno *vs* esogeno
 - $\delta^{13}\text{C}\%$ < -29 suggerisce una fonte esogena
- Ratio of 5α :non- 5α C_{19} steroidi
 - 5α -/ 5β - Androsterone- $3\alpha,17\beta$ -dioli
 - Sviluppato dalla Mitsubishi Chemical Co.
 - Utilizzato nei campionati di nuoto asiatici (1994) per individuare ricorso al doping nelle atlete cinesi



RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

•Valore medio T/E nella popolazione “caucasica” sia maschile che femminile



1- 2

•Distribuzione logaritmica normale

Limite massimo < 6

Medical Commission of the International Olympic Committee

(IOC) banned the use of T in 1982 and stated

*that **T/E ratio > 6 was sufficient proof of T abuse***

ATTENZIONE: IL LIMITE é OGGI SPOSTATO A 4!!!!!!!

RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

- Rapporto T/E: è il valore su cui più di frequente si fa diagnosi di doping
- Occorre considerare che possono esserci casi di rapporto T/E > 6 anche in individui “sani”
- Oggi il CIO e la WADA richiedono l'esecuzione di studi di follow-up per atleti con T/E > di 4 come strumento per la definizione dell'assunzione dopante di anabolizzanti
- Gli studi di follow-up servono anche per definire il range individuale di variazione di T/E
- Definito tale range, una misurazione fuori limite superiore del range individuale (media + 3 SD) è considerata dimostrazione di avvenuto doping

RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

Fattori che possono influenzare i valori di T/E

- Problemi tecnici di determinazione analitica
- Fattori endogeni
- Fattori esogeni



RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

Aspetti analitici

Metodologici

- Si ritiene che in individui con elevato TE/EG di base vi sia bassa escrezione di epitestosterone glucuronide (EG) ed elevata escrezione di epitestosterone solfato (ES)

Inter and intralaboratory variation

- Variazioni **intra**-laboratorio= 8,3%
- Variazioni **tra** laboratori= 11,7 %

Degradazione da contaminazione microbiologica

- La presenza di flora batterica nel campione (urine) può causare importanti modifiche del profilo chimico degli steroidi presenti



RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

Fattori endogeni

- Età e sviluppo
- Malattie endocrine
- Motivi etnici
- Ciclo mestruale
- Ritmo circadiano
- Gravidanza
- Attività fisica



RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

Fattori endogeni

Età e sviluppo: riferimenti bibliografici

- The excretion rates of T e E as glucuronides or sulfates ↑ during pubertal development with no significant change in T/E ratio

• *(Dehennin L et al, Eur j Endocrinol, 1994; Raynaud et al, Clin Endocrinol, 1993)*

- The changes in T/E ratio during different pubertal stages are not significant but there is a higher T/E instability during prepubertal stages

• *(Schweizer et al, 1997)*

- A study performed in a group of adolescent girls has been demonstrated a higher increased of E excretion than T excretion at higher Tanner stages and, consequently, a decreasing T/E ratio during development

(Schweizer et al, 1999)

RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

Malattie endocrinologiche

- Nessun rapporto tra T/E e **irsutismo** idiopatico (*Pal, , 1979*)
- **Altre patologie endocrinologiche** (adenoma surrenalico, carcinoma, iperplasia, tumori surrenalici o ovarici virilizzanti) sono associate ad alterazioni del T/E ma non sono stati condotti studi specifici sul T/E
- **Ipogonadismo**: alcune indicazioni di ridotta escrezione di T ed E in maschi senza importanti variazioni del T/E

Cause etniche

- Gli asiatici secernono T a livelli inferiori rispetto ai Caucasici, con ridotto T/E basale
- Negli Asiatici dopati, maggiore probabilità di falsi-negativi

Ciclo mestruale

- Dati contraddittori in letteratura



RAPPORTO TESTOSTERONE/EPITESTOSTERONE

Ritmo Circadiano

- T is prodotto con variazioni diurne del 20-40%; concentrazione ematica massima intorno alle 6-8 del mattino e minima verso le 20-22
- Ritmo circadiano (diurno) anche per E
- Variazioni del T/E intorno o < al 30%

Attività fisica

- Nessuna influenza su T/E attribuibile all'attività fisica
- In alcune pubblicazioni viene riportata ridotta concentrazione urinaria di T ed E nei periodi di allenamento e aumentata concentrazione durante la competizione

Farmaci

- Alcool
- Steroidi anabolizzanti
- Alcuni antifungini (ketoconazolo)



NUOVI ANABOLIZZANTI

- Per ridurre effetti mascolinizzanti
- Per ridurre effetti femminilizzanti (ginecomastia frequente, da cui uso di antiestrogeni)
- Per sfuggire alla misurazione (THG)



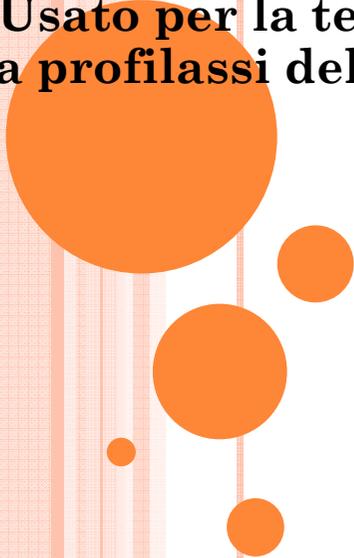
TETRAIDROGESTRINONE (THG)

- Il tetraidrogestrinone (THG) è uno steroide anabolizzante specificatamente sviluppato come sostanza per aumentare la performance fisica e per cercare di evitare la sua individuazione nei test antidoping (*Nature* 2003; 425:752)
- Atleti del baseball negli USA, quali Barry Bonds, Jason Giambi e Gary Sheffield, hanno testimoniato nel corso di un processo contro la Bay Area Laboratory Co-Operative (BALCO)
- Negli USA si è svolta una vera e proprio guerra prima di mettere al bando questa sostanza, particolarmente utilizzata e non proibita nel baseball (ora lo è)
- Il caso del THG evidenzia la continua necessità di migliorare i metodi per la detenzione delle sostanze dopanti
- Per la prima volta il THG è stato testato alle Olimpiadi di Atene



ALTRI ANABOLIZZANTI: ES. IL TIBOLONE

- **Il tibolone (Livial®) abbina un'attività estrogenica e progestinica con una debole attività androgenica**
- **Usato per la terapia dei sintomi vasomotori post menopausali e per la profilassi della osteoporosi**



ABUSO DI STEROIDI ANABOLIZZANTI

POLIFARMACIA PER MASCHERARE GLI EFFETTI AVVERSI

Effetti avversi

Ginecomastia

Acne

Atrofia testicolare

Edemi

Aumento peso

Farmaci

Tamoxifene

Testolattone

Tretinoina o antibiotici

hCG e clomifene

Diuretici

Tiroxina

