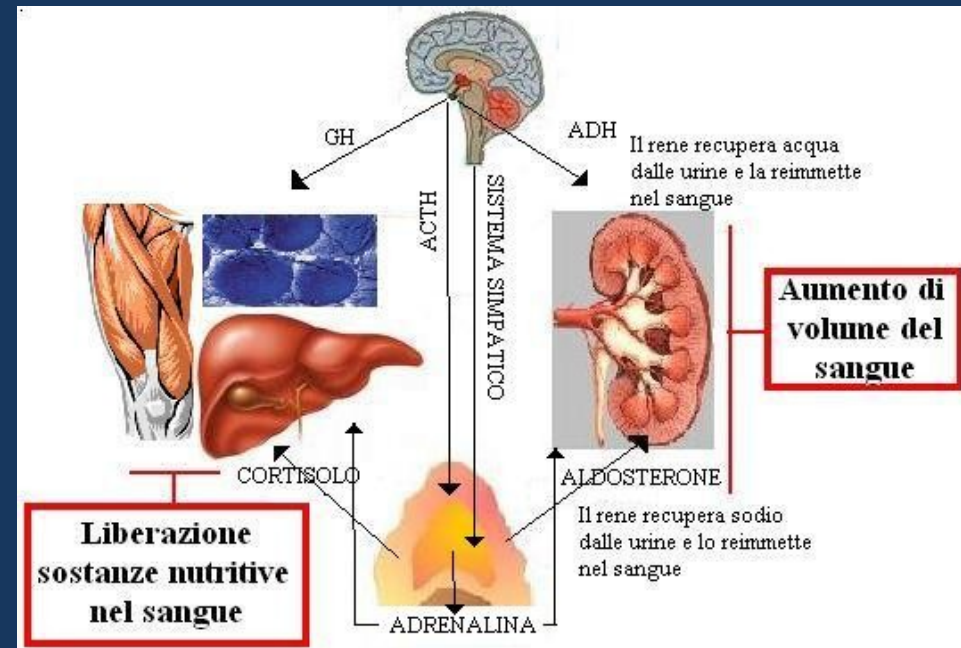
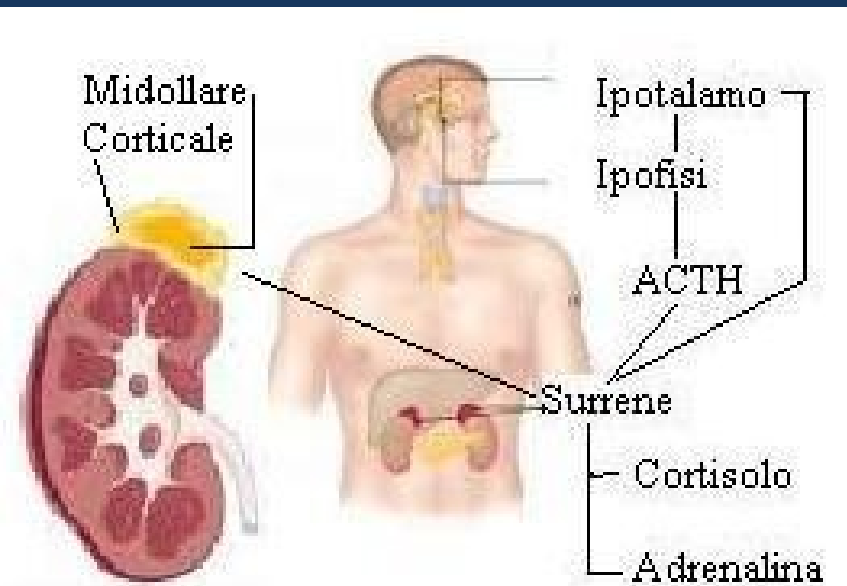


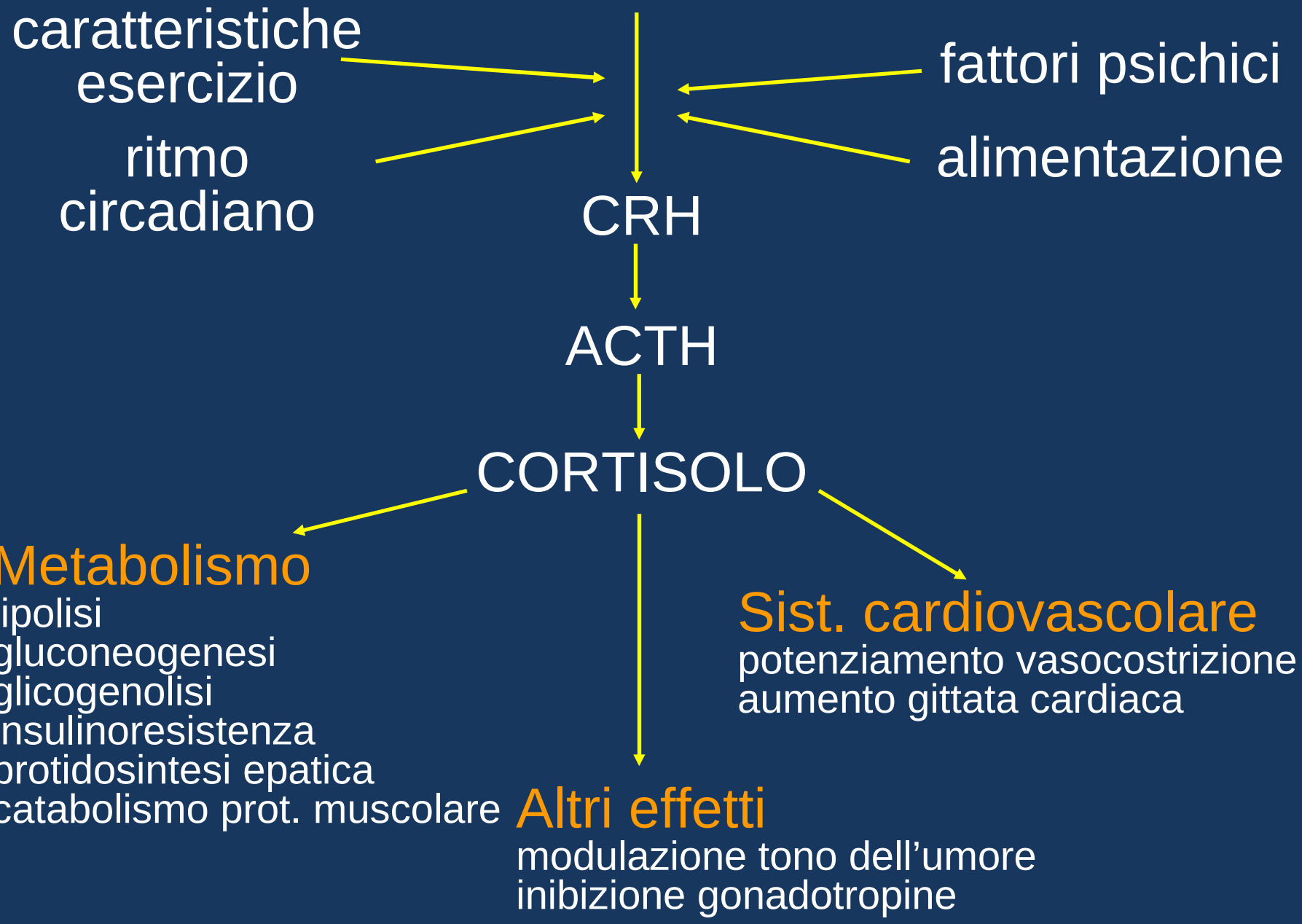
# Ormoni e doping

# Asse ipotalamo-ipofisi-surrene

Relazioni tra esercizio-sport-competizione e sistema endocrino



# ESERCIZIO FISICO



caratteristiche  
esercizio  
ritmo  
circadiano

fattori psichici  
alimentazione

CRH

ACTH

CORTISOLO

## Metabolismo

lipolisi  
gluconeogenesi  
glicogenolisi  
insulinoresistenza  
protidosintesi epatica  
catabolismo prot. muscolare

## Sist. cardiovascolare

potenziamento vasocostrizione  
aumento gittata cardiaca

## Altri effetti

modulazione tono dell'umore  
inibizione gonadotropine

CRH (*Corticotropin releasing hormon*)



Proopiomelanocortina (POMC)

ACTH

$\beta$ -lipotropina

altri peptidi



$\beta$ -endorfina

Adattamento  
psico-comportamentale

???

cortisolo

altri steroidi

CRH

catecolamine  
(adrenalina/noradrenalina)

Adattamento  
metabolico

Adattamento  
cardiovascolare



# Corticotropina (ACTH) e doping



La corticotropina stimola la funzione della corteccia surrenale, la quale produce ormoni che, a loro volta, controllano il metabolismo glucidico e l'equilibrio idrico salino.

L'attivazione dell'ACTH e della corteccia surrenale è tipica nelle condizioni di stress, pertanto la giustificazione nell'uso di questo ormone è quella di fornire all'atleta una maggior quota di ormone per fronteggiare lo stress.

Induce lieve aumento della soglia della fatica

Le prestazioni non subiscono, però, progressi significativi immediati o a lungo termine

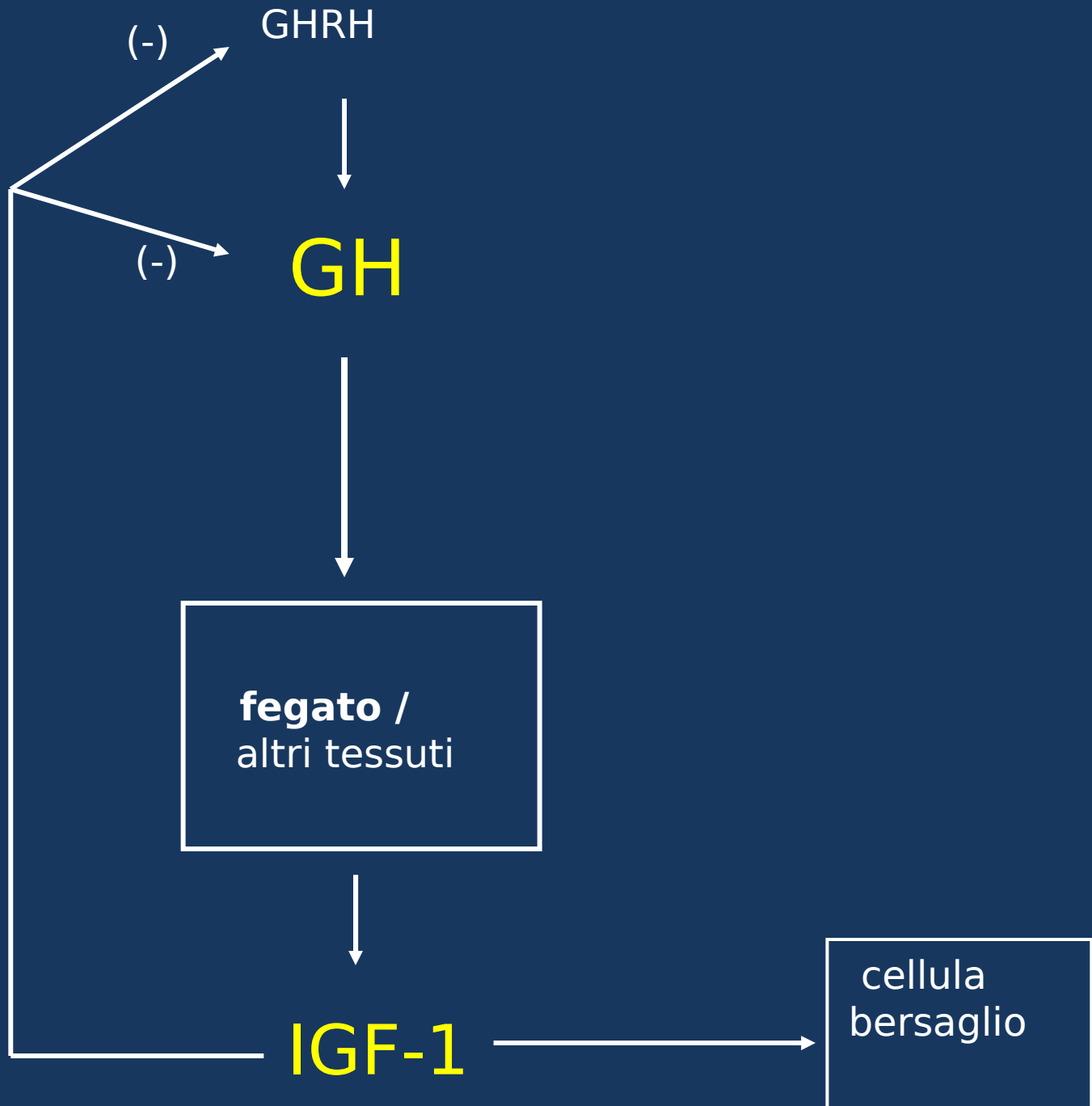
Le complicazioni sono gravi, anche se rare, e comprendono: ritenzione idrica, diabete, alterazioni cutanee, riduzione delle difese immunitarie, miopatie, obesità, osteoporosi, ulcera gastroduodenale.

# **ACTH:** razionale

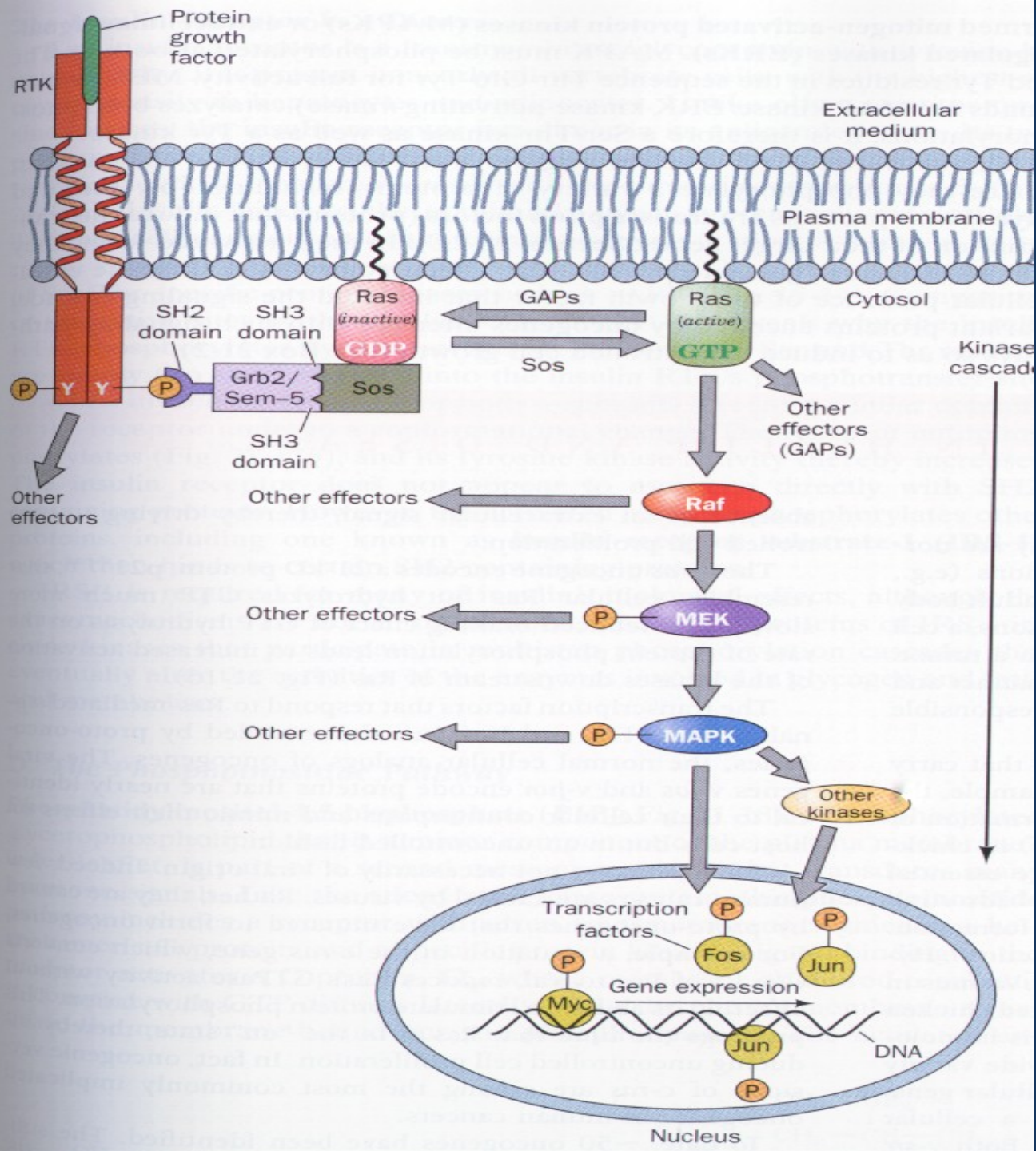
- Stimolo della corteccia surrenalica
- Azione assimilabile all'assunzione esogena di corticosteroidi

# ACTH: effetti

- Aumento dei livelli di cortisolo
- Aumento della glicemia
- Lieve aumento della soglia della fatica
  
- Le prestazioni non subiscono, però, progressi significativi immediati o a lungo termine







Protein growth factor  
RTK

Extracellular medium

Plasma membrane

Cytosol

SH2 domain  
SH3 domain  
Grb2/Sem-5  
SH3 domain  
Sos  
Ras (inactive) GDP  
Ras (active) GTP

GAPs  
Sos

Kinase cascade

Other effectors (GAPs)

Other effectors

Other effectors

Other effectors

Other effectors

Other kinases

Transcription factors

Gene expression

DNA

Nucleus

# AZIONI DEL GH SULL'OSSO EPIFISARIO

GH



precondrocita



differenziazi

one

cellulare



maturazione e  
proliferazione  
condrociti



produzione

IGF-1



# Effetti dell'Ormone della Crescita

- Stimola la crescita di tutti i tessuti del corpo capaci di crescere
- Stimola la produzione di IGF-1 (Insulin-like growth factor) che media molti degli effetti del GH
- Effetti del GH sui processi metabolici:
  - Incrementata sintesi proteica in tutte le cellule
  - Diminuita utilizzazione dei carboidrati da parte delle cellule
  - Aumentata mobilizzazione degli acidi grassi liberi ed utilizzo degli acidi grassi per produrre energia

# EFFETTI GENERALI DEL SISTEMA GH/IGF-I

- Effetti sul metabolismo osseo
  - stimolo condrogenesi
  - stimolo apposizione ossea
  - aumento assorbimento intestinale calcio
- Effetti sul metabolismo intermedio
  - aumento sintesi proteica (az. anabolica)
  - aumento lipolisi e chetogenesi
  - aumento gluconeogenesi
  - modulazione azione insulinica

Stimolo proliferazione cellulare

- Aumento massa magra e riduzione grasso viscerale

Effetti cardiovascolari

- aumento contrattilità
- stimolo ipertrofia miocardica
- riduzione natriuresi
- Modulazione benessere psico-fisico

# Effetti metabolici del GH

## Effetto acuto (<2h)

- azione insulinosimile

## Effetti cronici

- stimolo sintesi proteica
- stimolo

gluconeogenesi epatica -

inibizione utilizzazione

periferica del glucosio

- stimolo lipolisi

# Stimoli metabolici alla secrezione di GH

- riduzione glicemia
- aumento del lattato
- riduzione dei NEFA
- aumento aminoacidi (arginina)

# GH ed esercizio fisico

L'esercizio acuto aumenta la secrezione di GH, tanto più precocemente quanto maggiore è la sua intensità

La risposta è proporzionale a intensità e durata dell'esercizio

L'allenamento sembra aumentare la secrezione di GH e la sua risposta all'esercizio acuto, con aumento dell'IGF-1

# Risposta del GH all'esercizio acuto

- soglia intorno al 30% della  $\text{VO}_2$  max
- latenza minima circa 10 minuti
- entità della risposta fino a 100 volte i livelli basali (esercizio anaerobico)
- risposta maggiore in epoca puberale



# Razionale all'uso di GH nello sport

- Stimola la sintesi proteica, incrementa la massa magra. Azione lipolitica: riduce la massa grassa.
- Effetto complessivo di entità pari a quello degli steroidi anabolizzanti con possibile azione additiva e sinergica con steroidi anabolizzanti.

EFFETTI ACUTI DELLA  
SOMMINISTRAZIONE  
DI GH SUL SISTEMA  
CARDIOVASCOLARE

↑ frequenza (azione diretta?)

↑ output

↓ resistenze vascolari



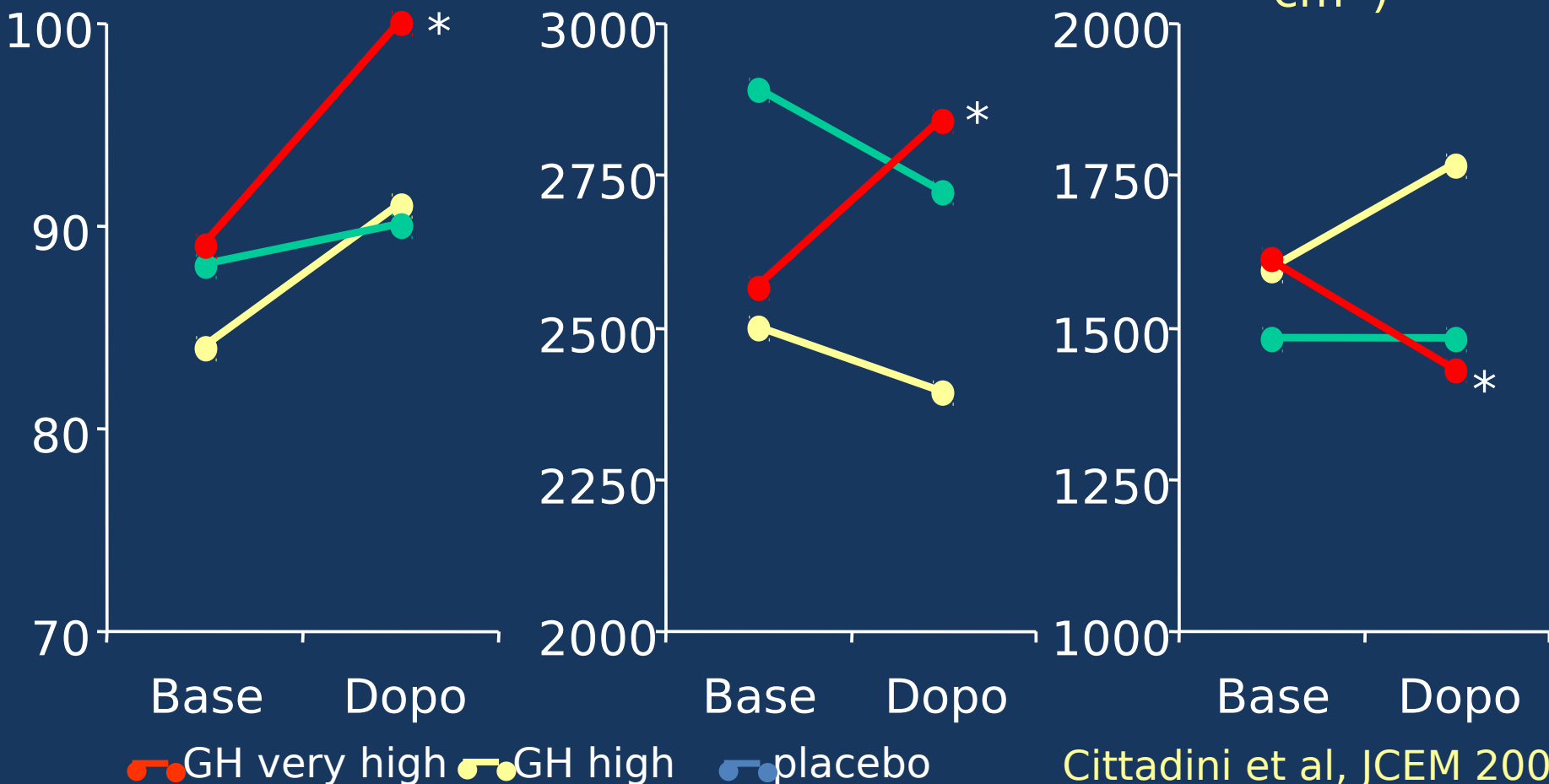
SINDROME IPERCINETICA

# Effetto di dosi sovrafisiologiche di GH per 4 settimane (0.03 o 0.06 mg/kg die) su morfologia e funzione cardiaca e sulle resistenze vascolari

Indice massa ventr.sx (g/m<sup>2</sup>)

Indice cardiaco (ml/min·m<sup>2</sup>)

Resistenze vascolari periferiche (dyn sec·cm<sup>-5</sup>)



Cittadini et al, JCEM 2002

# Effetti di trattamenti con dosi sovrafisiologiche di GH su composizione corporea e apparato muscolare

- aumento massa magra e riduzione massa grassa
- aumento tessuto connettivo
- aumento massa muscolare ?
- aumento forza muscolare?

# Abuso di GH nei bodybuilders

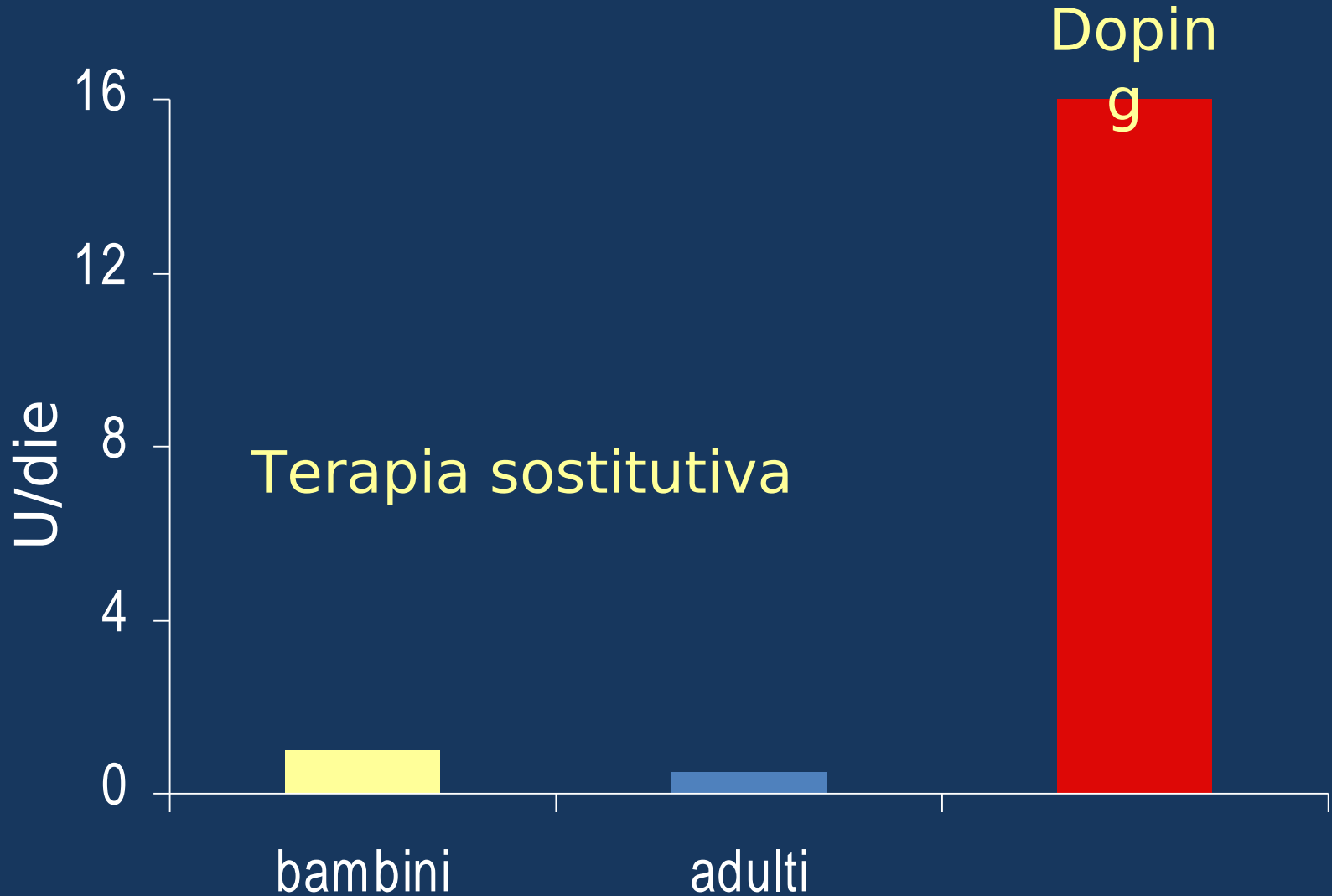
L'eccesso di GH determina ipertrofia muscolare, facilita la lipolisi.

L'eventuale perdita di efficienza del muscolo è di secondaria importanza in questa categoria di soggetti.

# Uso di GH nello sport

- L'“Underground Steroid handbook” -California- già conteneva le informazioni sul hGH prima che se ne parlasse nella letteratura scientifica. L'uso del GH è iniziato con il GH estrattivo, ancora oggi esistono traffici al mercato nero di **ipofisi umane**.
- L'approvvigionamento di GH umano ricombinante (rhGH) deriva da furti, ricette false, vendita da genitori di bambini affetti da GHD.

# Posologia media del GH



# Fonti di GH esogeno

Sintesi (costo elevato)

Estrazione da cadavere (rischio di malattia di Creutzfeldt-Jacob)



# Effetti avversi di dosi sovrafisiologiche di GH

- ritenzione idrica con edemi
- dolori muscolari e articolari, sindrome del tunnel carpale
- ipersudorazione
- aumento dei valori pressori
- insulinoresistenza con alterazioni della tolleranza ai carboidrati (diabete)
- aumentato rischio cardiovascolare (?)
- aumentato rischio di neoplasie maligne (?)

# Effetti avversi dell'eccesso di IGF-1 (oltre a quelli dell'eccesso di GH)

- Lipodistrofia (in sede di iniezione)
- Ingrossamento milza, reni, linfonodi
- Ipoglicemia

# Rischi associati alla somministrazione di dosi sovrafisiologiche di GH

## ACROMEGALIA

Malattia determinata da ipersecrezione di GH nell'età adulta, caratterizzata da eccessiva crescita ossea e da ispessimento dei tessuti molli, ad andamento insidioso e progressivo, disabilitante, associata ad aumentata mortalità cardiovascolare e neoplastica. Se il quadro si realizza prima della saldatura delle cartilagini epifisarie si ha il gigantismo.

# CARDIOPATIA ACROMEGALICA

Prevalenza di complicanze cardiovascolari nell'acromegalia:

Cardiomegalia:

assai frequente (spesso asintomatica)

Ipertrofia biventricolare (in genere concentrica): > 90%

Iperensione: ~ 33%

Cardiopatia ischemica (malattia dei piccoli vasi):

~ 20% (scintigrafia)

Aritmie ventricolari: 4 - 40%

Dilatazione cavità e scompenso congestizio: non frequenti e tardivi



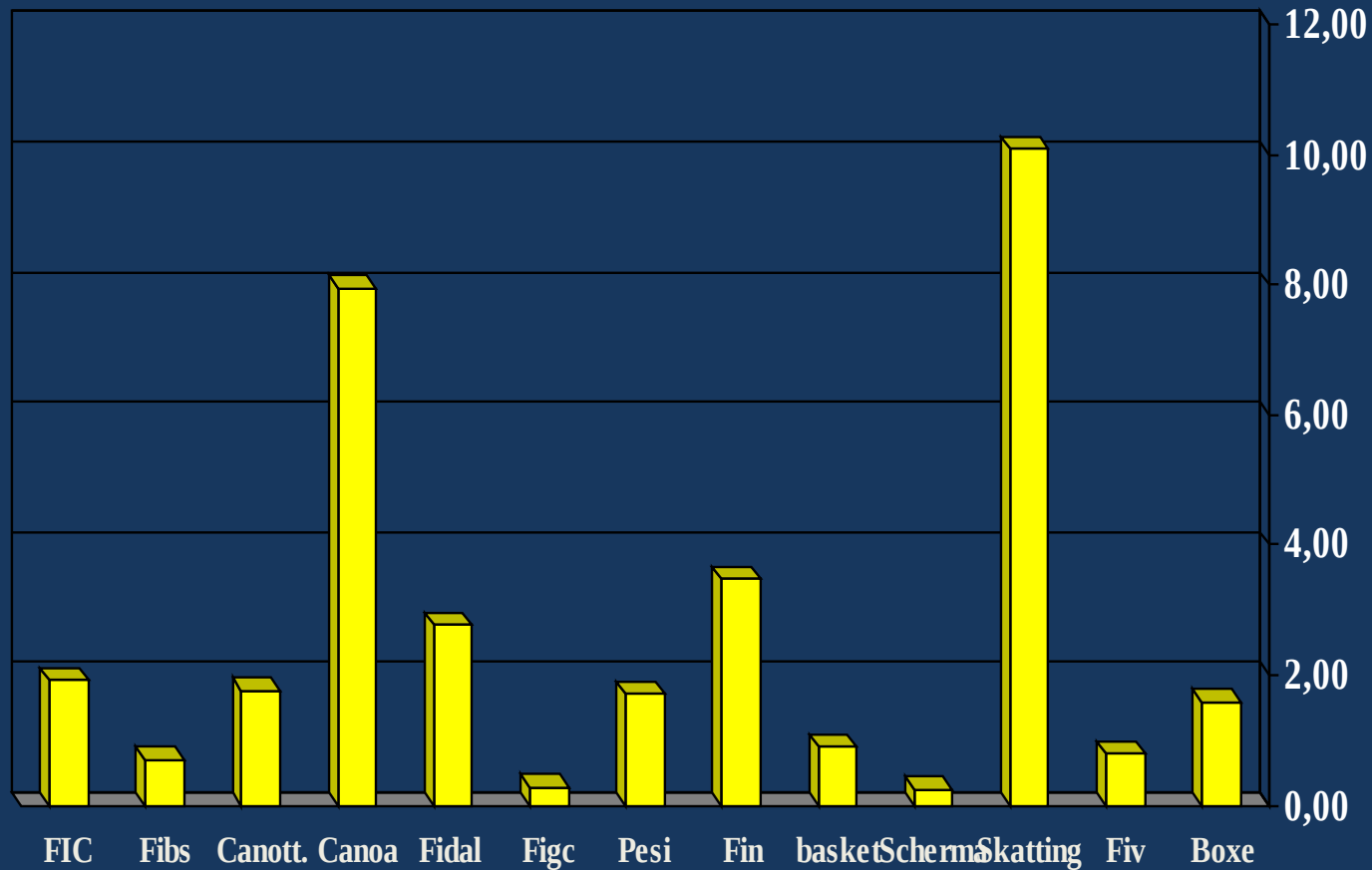
Aumentata  
mortalità

# Uso di GH nei vari sport

GH levels (ng/ml) in different Sports

Campagna "io non rischio la salute"

■ mean



# Perché gli atleti utilizzano hGH?

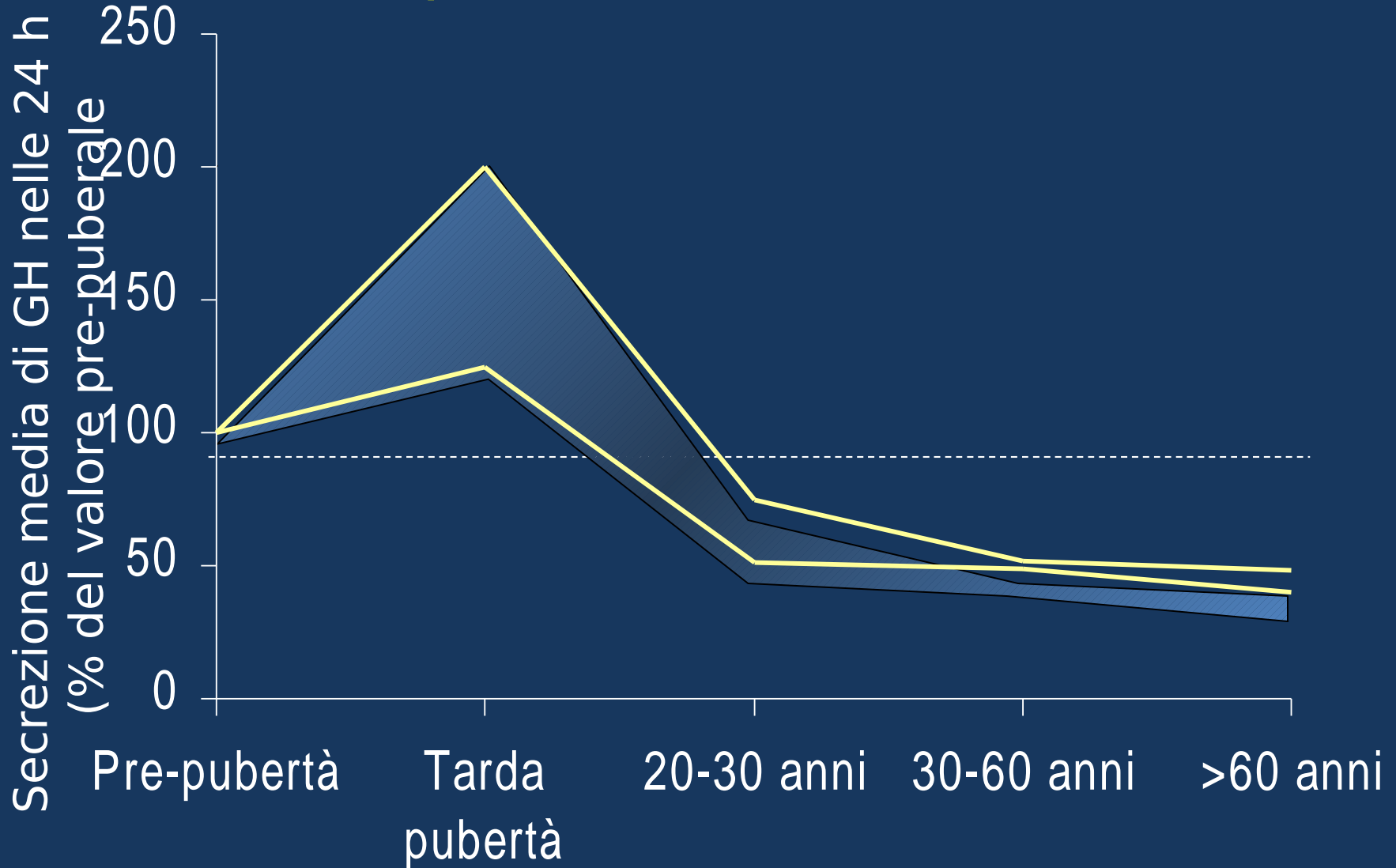
## E' difficile essere scoperti

L'ormone della crescita ricombinante è una “sostanza simile alla endogena” difficile da distinguere dall'ormone naturale (diverse isoforme naturali identificabili con HPLC)

Rapida eliminazione.

Livelli ematici incostanti e variabili

# Variazioni dei livelli di GH in età puberale e adulta



- Pulsatile secretion of GH makes difficult to establish a standard range for GH
- From a metaanalysis of the last ten years medium basal GH levels results near to **zero** for men ( $0,61 \pm 0,35$ ) and near to **2 ng/ml** for women ( $2,09 \pm 0,96$ )
- According to literature a reasonable cut-off of normal basal GH levels is **5 ng/ml** for men and **10 ng/ml** for women
- The spontaneous pulsatile secretion of GH in elite athletes is higher than in sedentary subjects
- An important factor influencing the GH secretion is the intensity of training
- GH secretion is inversely correlated with the % of fat and directly correlated with % of lean mass measured by DEXA



# Il GH effettivamente incrementa le capacità muscolari degli atleti?

Non ci sono dati che dimostrano l'efficacia

Pelissier-Alicot Al., Leonetti G. Am Bio Clin 2003; 61:41-8

Non ci sono evidenze di aumento della forza muscolare in atleti in allenamento

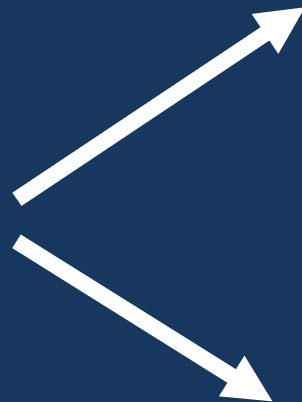
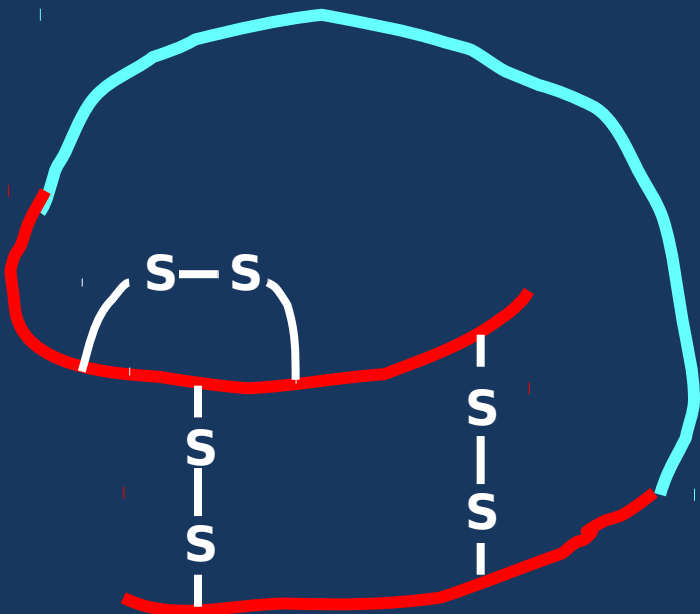
Dean H. Clin J Sport Med 2002; 12:250-3

- In elite athletes there isn't any difference between sexes in GH secretion in contrast with the current literature opinion; only in sedentary subjects there is a significant difference in GH secretion between the sexes

# Sintesi e struttura dell'insulina

Gli ormoni peptidici sono sintetizzati come preproormoni inattivi che includono una sequenza segnale, l'ormone e altri frammenti peptidici aggiuntivi

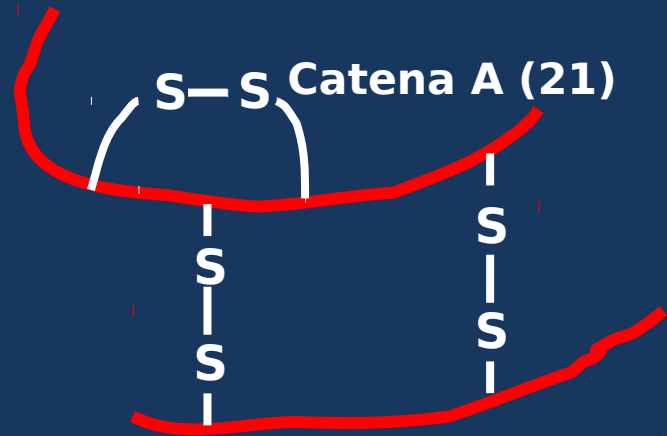
Proinsulina (84 aa)



Peptide C  
(di connessione)



S-S Catena A (21)



Catena B (30)

insulina

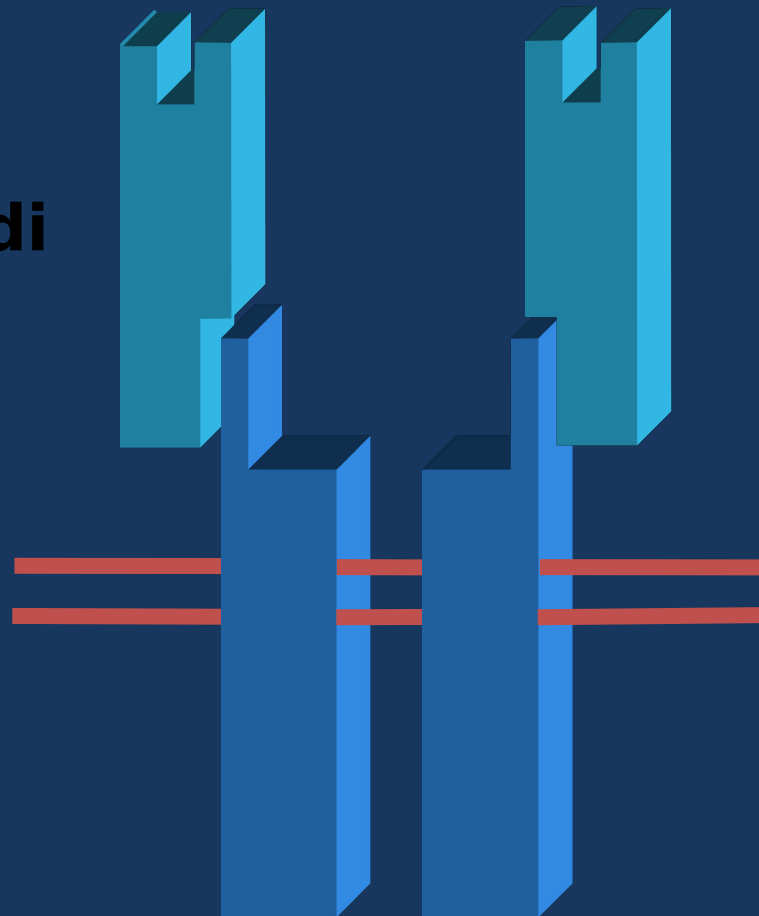
# Recettore dell'insulina

**Recettori superficie  
cellulare:**

**$\alpha$  subunità siti di  
legame  
dell'insulina**

**Membrana  
plasmatica**

**$\beta$  subunità con  
attività tirosina  
kinasi**



# Attivazione del recettore dell'insulina

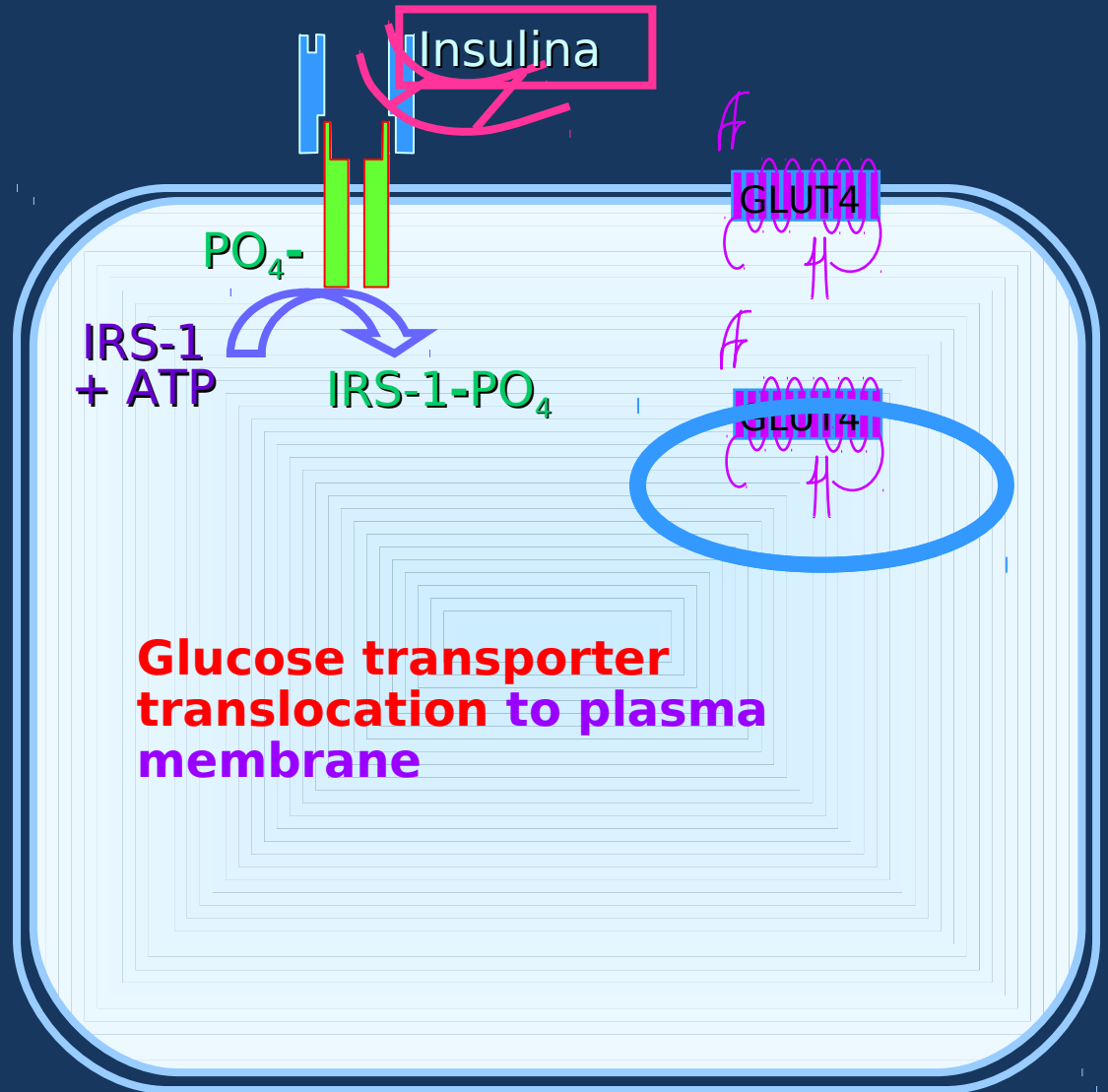
Insulin binding to  $\alpha$  subunit regulates  $\beta$  subunit activity

autophosphorylation of  $\beta$  subunit

$\uparrow$  tyr kinase activity

phosphorylation of other substrates

activation of phosphoinositide 3-kinase



# Attivazione del recettore dell'insulina

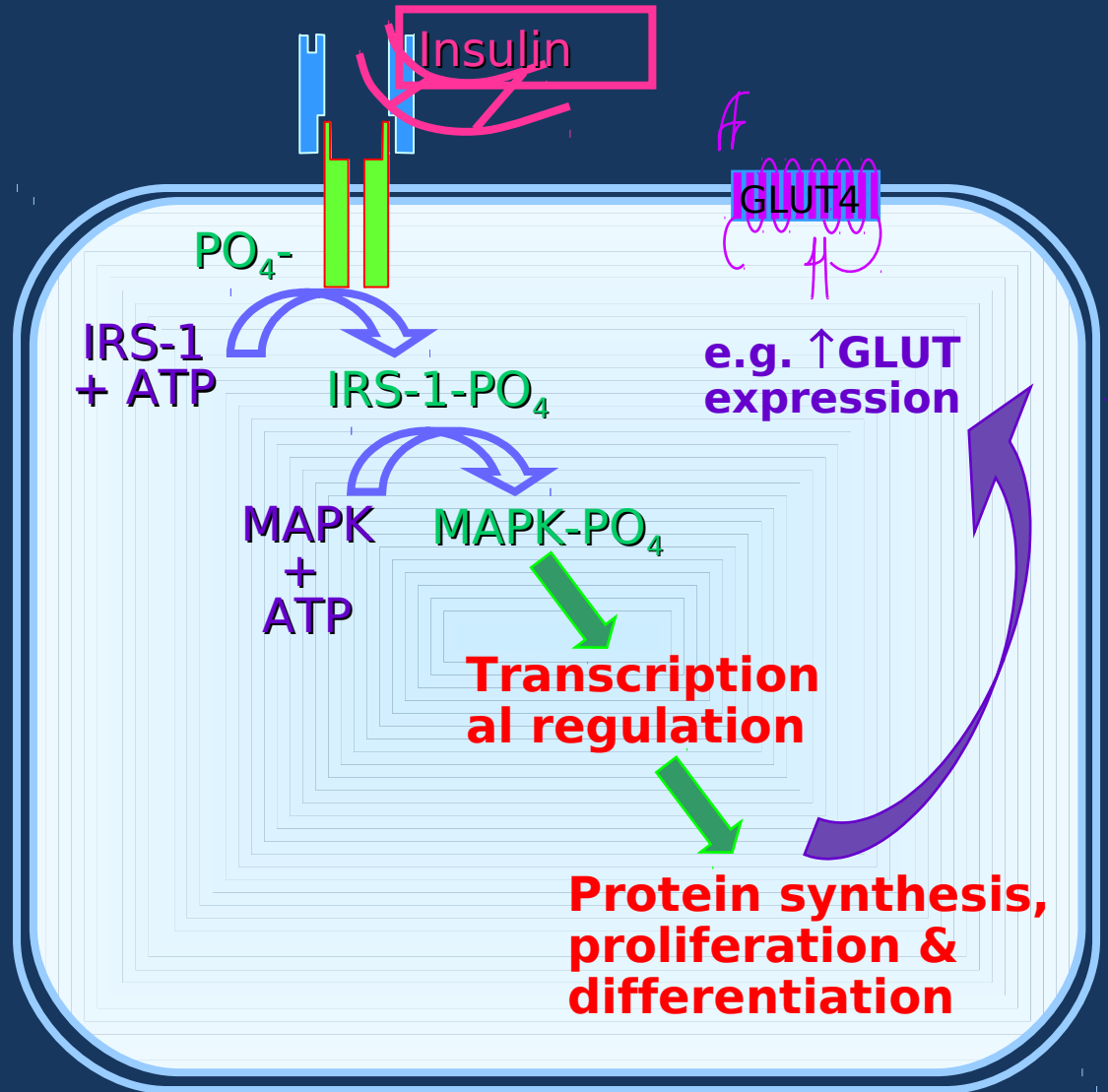
Insulin binding to  $\alpha$  subunit regulates  $\beta$  subunit activity

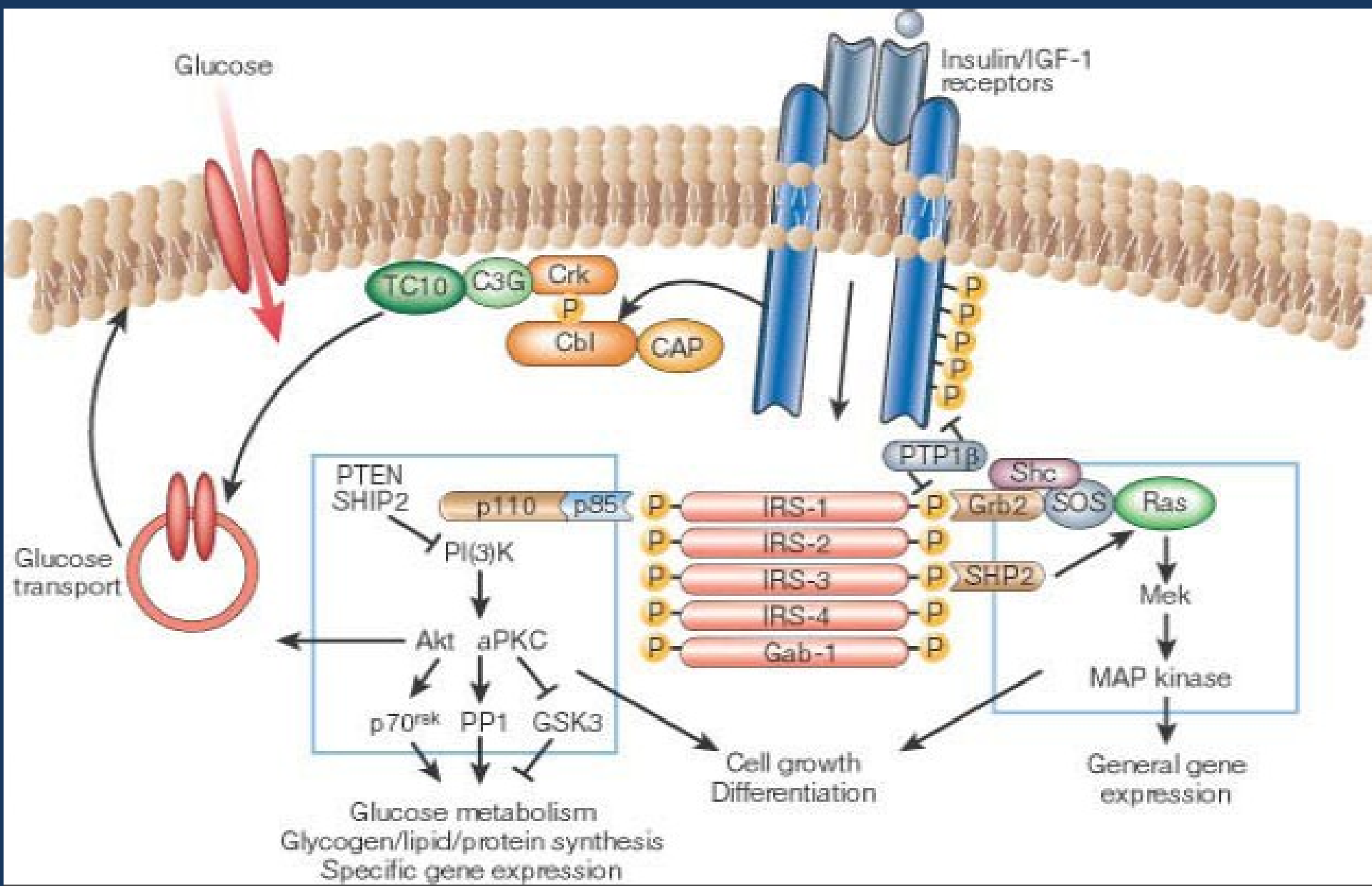
autophosphorylation of  $\beta$  subunit

$\uparrow$  tyr kinase activity

phosphorylation of other substrates

phosphorylation of MAP kinase





# Effetti dell'insulina

	<b>Stimola</b>	<b>Inibisce</b>
<b>Fegato</b>	sintesi glicogeno sintesi trigliceridi	glicogenolisi ketogenesi gluconeogenesi
<b>Muscolo scheletrico</b>	utilizzo glucosio sintesi proteine proteica sintesi glicogeno	degradazione glicogenolisi
<b>Tessuto adiposo</b>	utilizzo glucosio accumulo trigliceridi	lipolisi

**Promuove processi  
anabolici**

**Inibisce processi  
catabolici**



# Esercizio fisico (intenso)



- aumento produzione epatica di glucosio
- aumento lipolisi
- aumento rilascio tissutale aminoacidi
- conservato effetto su utilizzazione del glucosio nel muscolo in attività

**ALLENAMENTO: aumentata sensibilità insulinica**

# Reazioni avverse dell'insulina

- **Ipoglicemia (fino al coma)**
- **Allergia**
  - Reazioni locali cutanee o sistemiche
- **Lipoipertrofia**
  - Dovuta all'effetto lipogenico dell'insulina quando si utilizza la stessa area per frequenti iniezioni
- **Lipoatrofia**
  - Dovuta alla presenza di impurità
- **Edema da insulina transitorio e raro**

# Abuso da Insulina

- L'insulina come doping è apparsa alle Olimpiadi Invernali di Nagano nel 1998 soprattutto tra gli atleti dell'Est Europa

Potenzialmente pericoloso:

ipokaliemia

scambio di siringhe fra atleti con rischio di infezioni

# Insulina e doping: razionale

Facilita l'ingresso del glucosio nelle cellule

Stimola la glicogenosintesi

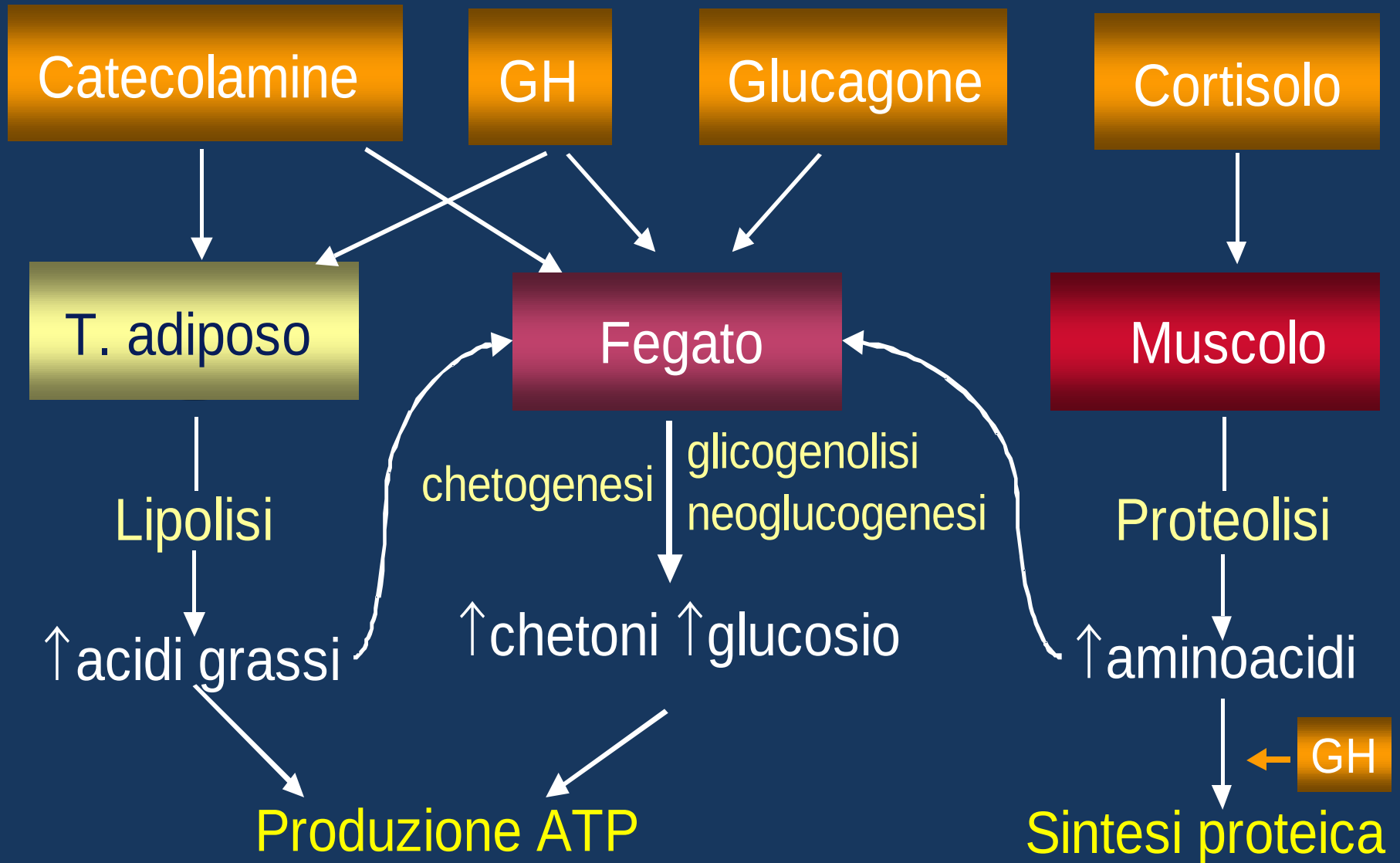
- Aumenta la disponibilità di glicogeno
  - incrementa la performance

Facilita il recupero attraverso l'uso di sistemi tipo  
“clamps” (insulina+glucosio+aminoacidi)

Incrementa la massa muscolare

- Associata a diete ad elevate quantità di carboidrati (body-builders)

# Regolazione endocrina della mobilitazione delle riserve energetiche





### Metabolismo glucidico

- aumento neoglucogenesi
- inibizione utilizzazione glucosio

### Metabolismo lipidico

- aumento lipolisi
- aumento chetogenesi

### Metabolismo proteico

- aumento protidosintesi
- ipertrofia muscolare (effetto cronico)

### Effetti cardiovascolari

- aumento contrattilità
- ipertrofia cardiaca

**ALLENAMENTO:** attenuazione risposta ormonale

# Principali risposte ormonali all'esercizio fisico

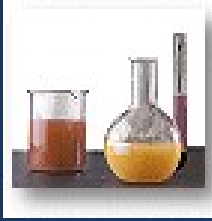
## Aumentano:

- Catecolamine
- CRH-ACTH-cortisolo
- GH
- Glucagone
- (PRL)

## Si riduce:

- Insulina

# Altri regolatori ormonali



## Gonadotropine (LH/ICSH, hCG)

Hanno effetti diversi nell'uomo e nella donna. Nell'uomo, controllano la produzione di testosterone, pertanto vengono assunti per ottenere gli stessi effetti degli ormoni androgeni steroidei.

Nella donna controllano il processo dell'ovulazione.

Gli effetti collaterali sono riconducibili a quelli degli steroidi anabolizzanti. Due sintomi gravi sono rappresentati dalla cefalea fastidiosissima e, sul piano psicologico, dalla depressione. Possono produrre cisti ovariche.



# HCG: razionale

- Aumento dei livelli di steroidi gonadici
- Assimilabile alla somministrazione di Te
- Non modifica il rapporto di testosterone/epitestosterone

# HCG: effetti

- Assimilabili all'uso degli anabolizzanti

## Effetti collaterali

- Cefalea
- Irritabilità
- Depressione
- Ginecomastia