

CONSEGUENZE DEL DOPING DA AAS: UN OVERVIEW SUGLI EFFETTI A BREVE E LUNGO TERMINE

CONSEQUENCES OF AAS DOPING: AN OVERVIEW OF SHORT AND LONG TERM EFFECTS

Valentina Contrò*, Patrizia Proia*

*Dipartimento DISMOT, Università degli Studi di Palermo

Riassunto. Gli AAS, se assunti in dosi soprafisiologiche, possono incrementare la forza muscolare e la massa magra, mentre sembra che non abbiano effetto sulle performance di endurance e sulla massa grassa. A causa dell'utilizzo largamente diffuso di queste sostanze, si è posta grande importanza sui relativi effetti collaterali. Gli effetti sul sistema riproduttivo sembrano essere profondi e possono indurre cambiamenti della libido e infertilità (temporanea). Negli ultimi anni è diventato evidente che gli AAS possano esercitare effetti notevoli sulla psiche e sul comportamento. Le ricerche e gli studi futuri dovrebbero focalizzare la loro attenzione primariamente sugli effetti a breve e lungo termine dovuti all'abuso intermittente di AAS, sugli effetti postumi ad una dipendenza, nonché sugli effetti a lungo termine sulla salute in coloro che assumono steroidi sporadicamente. Le alterazioni dei sistemi riproduttivo e cardiovascolare, così come le modificazioni della psiche e del comportamento dovrebbero rivestire un ruolo prioritario per la ricerca.

Abstract. AAS, if taken in overphysiological doses, may increase muscle strength and lean body mass, while they don't seem to have effects on endurance performance and on fat mass. Because of the widespread use of these substances, the focus is on their related side effects. The effects on the reproductive system seem to be quite important and they may induce some changes as far as libido and (temporary) infertility are concerned. In recent years it has become clear that AAS can have significant impacts on psyche and behaviour. Researches and future studies should focus their attention primarily on the short and long term effects due to the discontinuous use of AAS and on the long term health effects in those taking steroids sporadically. The alterations of the reproductive and cardiovascular systems, as well as modifications of psyche and behaviour should play a major role in research.

SEZIONE 2

Parole chiave: doping, AAS, effetti a breve e lungo termine.

1. Introduzione

Gli steroidi anabolizzanti androgeni (AAS) sono una famiglia di ormoni lipofili derivanti dal colesterolo, che includono oltre a numerosi derivati sintetici, anche il testosterone, naturale ormone maschile (Pope HG et al., 2009). Tutti gli AAS possiedono proprietà sia anabolizzanti (“muscle-building”) che androgeniche (mascolinizzanti) ed hanno un largo spettro d’azione a livello fisiologico (Kanayama G et al., 2010).

Il testosterone è prodotto sia dalle gonadi maschili che femminili: nell'uomo è il principale androgeno circolante, secreto nelle cellule di Leydig, che si trovano accanto ai tubuli seminiferi nei testicoli, in seguito a stimolazione da parte dell’ormone luteinizzante LH, prodotto dall'ipofisi. Per quanto riguarda il trasporto del testosterone, così come del diidrotestosterone o di un altro ormone, l’estradiolo, il deputato principale è rappresentato da una glicoproteina plasmatica sintetizzata principalmente dal fegato, la SHBG (Sex Hormone Binding Globulin). I corticosteroidi e il progesterone sono invece trasportati da una glicoproteina chiamata transcortina o CBG (Corticosteroids Binding Globulin): entrambe, oltre alla funzione di trasporto, svolgono anche una funzione di protezione degli steroidi da eventuali processi che possano alterare la loro attività biologica prima del raggiungimento delle cellule bersaglio.

Inoltre sia il testosterone che l’estradiolo, data la loro natura lipofila si ritrovano in circolo legati alle SHB; alternativamente utilizzano, anche se in misura inferiore, l’albumina. Una piccola percentuale, che tuttavia rappresenta la frazione biologicamente attiva, si trova libera nel torrente ematico ed è libera di entrare nelle cellule e svolgere la propria funzione, contrariamente alla percentuale di ormone che si trova legata alle SHBG e che riveste un ruolo di riserva inattiva (Anderson DC, 1974).

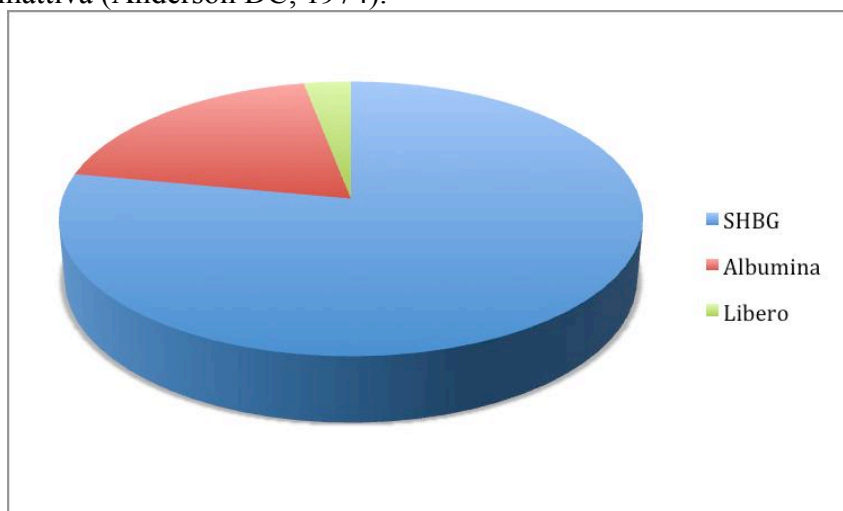


FIGURA 1

Percentuali di testosterone circolante in un soggetto maschio adulto sano:

VALENTINA CONTRO^{1*}, PATRIZIA PROIA^{2*}

78% legato alla SHBG; 19% legato all'albumina; 3% libero.

Nonostante sin dai primi del '900 siano stati messi in atto vari tentativi di sintesi di sostanze che avessero le stesse potenzialità della loro forma endogena, il primo successo ottenuto nell'isolamento e caratterizzazione del testosterone avvenne in Germania nel 1930; negli anni successivi si registrò un rapido incremento della sintesi di numerosi derivati del testosterone, creando così la famiglia di ormoni che oggi chiamiamo AAS.

Attualmente l'uso terapeutico degli AAS è limitato al trattamento di disfunzioni endocrine testicolari e dell'asse ipotalamo-ipofisario-gonadico (ad esempio ipogonadismo e ritardo della crescita), a quello di disturbi a carico dei sistemi di mantenimento dell'equilibrio dei livelli organici di azoto e dello sviluppo muscolare oltre che alla terapia di disturbi di natura non endocrina, come ad esempio alcune forme di anemia, edema angioneurotico ereditario, carcinoma al seno, osteoporosi. Inoltre, sono stati messi a punto vari tentativi di trattamento dell'infertilità maschile, di disturbi polmonari ostruttivi cronici (Ferreira IM et al., 1998) e di pazienti affetti da HIV (Strawford A et al., 1999).

Il tentativo di scindere le proprietà caratterizzanti gli AAS, cioè l'androgenicità e le proprietà anabolizzanti, è stato finora vano. E' possibile trovare in commercio alcuni prodotti che mostrano maggiori proprietà androgeniche o, viceversa, altri prodotti che mostrano maggiori effetti anabolizzanti.

Tutti gli steroidi anabolizzanti correntemente utilizzati sono derivati del testosterone o ne sono vere e proprie modificazioni strutturali, cosa che ne influenza la farmacocinetica, la disponibilità e l'equilibrio tra l'attività anabolica e quella androgenica.

I derivati del testosterone comprendono numerosi gruppi:

- gli androgeni endogeni o i loro precursori, inclusi testosterone stesso e androstenedione;
- i derivati sintetici del testosterone con alterate caratteristiche metaboliche o di legame;

I risultati degli studi effettuati, in particolare sull'effetto del testosterone, hanno dimostrato che né la somministrazione orale, né quella parenterale di ormone esogeno (che avviene quindi attraverso vie diverse dall'assorbimento intestinale), esercitano effetti significativi al livello fisiologico; ciò sarebbe dovuto al loro rapido metabolismo. Per ovviare a questo problema, sono state apportate numerose modifiche a carico di gruppi carichi presenti all'interno della molecola del testosterone, che aumentano la vita degli ormoni all'interno dell'organismo e di conseguenza anche l'azione di queste sostanze. Le tre maggiori modifiche applicate, possono essere distinte in base al loro potenziale terapeutico: la prima è l'alchilazione in posizione 17-alfa con un gruppo etilico o metilico. L'alchilazione è importante al fine di creare composti oralmente attivi, dato che questa implica una più lenta degradazione epatica della sostanza. La seconda, si attua attraverso

SEZIONE 2

l'esterificazione del testosterone e del nortestosterone (nandrolone) in posizione 17-beta: questa modifica, rende possibile la somministrazione parenterale di tali sostanze e assicura una durata prolungata del loro effetto. Gli agenti solubili in veicoli oleosi usati normalmente per le somministrazioni intramuscolari, possono ritrovarsi all'interno dell'organismo per svariati mesi.

Le forme esterificate del testosterone, più diffuse sul mercato comprendono:

- *testosterone propionato*, che prevede una somministrazione per via intramuscolare e presenta caratteristiche contrastanti dovute ad una rapida insorgenza dell'effetto ma ad una breve durata dello stesso;
- *testosterone enantato*, che rispetto al testosterone propionato contiene una catena laterale di peso molecolare superiore che determina un più lento assorbimento e di conseguenza una maggiore persistenza a livello ematico;
- *testosterone cipionato*, con caratteristiche molto simili a quelle dell'estere enantato, ma con minori effetti collaterali in seguito alla somministrazione;
- *testosterone undecanoato*, che a differenza del testosterone non esterificato, dopo somministrazione orale, non subisce l'inattivazione epatica; infatti il suo assorbimento e metabolismo, avviene al livello della parete intestinale, passando direttamente al sistema linfatico, attraverso il quale raggiunge la circolazione periferica.

Infine le alterazioni della struttura ad anello del testosterone, sono applicate sia per agenti orali che parenterali, e questo porta ad un incremento della loro attività che include un metabolismo più lento e una maggiore affinità per i recettori degli androgeni (Wilson J, 1996; Bartsch W, 1993; Kuhn CM, 2002).

2. Effetti sulla composizione corporea

La maggioranza delle ricerche effettuate sugli effetti degli AAS sulla composizione corporea, utilizzano il modello a due compartimenti. Tale modello applicato con la procedura della plicometria, divide il corpo in massa magra e massa grassa; altri studi, prevedono invece il metodo della pesata sott'acqua (Van Marken Lichtenbelt WD et al. 2004).

Peso corporeo

Sebbene molti atleti impegnati prevalentemente in sport di forza, frequentemente abbiano riportato incrementi ponderali di circa 10-15 kg dovuti alla somministrazione di AAS, tali alterazioni non hanno ancora trovato un reale riscontro scientifico. Gran parte degli studi effettuati, mostrano che il peso corporeo può aumentare di 2-5 kg come risultato a breve termine (<10 settimane) dell'assunzione di AAS (Kuipers et al., 1991).

Dimensioni corporee

Numerose ricerche dimostrano che le dimensioni corporee possono essere notevolmente influenzate dagli AAS. Il maggiore aumento di circonferenza si nota su collo, torace, spalle e braccia e potrebbe in parte dipendere dalle sostanze e dalle dosi utilizzate (Friedl et al., 1991; Hartgens et al., 2001)

Massa magra

Non ci sono studi capaci di mostrare significativi decrementi della massa grassa (Hartgens et al., 2001; Bhasin et al., 2001); dunque, le alterazioni del peso corporeo possono essere attribuite principalmente ad un incremento della massa magra.

In quest'ottica, Kouri e collaboratori (Kouri EM et al., 1995) hanno riportato interessanti dati preliminari che permetterebbero di distinguere gli utenti che assumono AAS da quelli che invece non ne fanno uso, attraverso il calcolo dell'indice di massa grassa ma tenendo conto anche dell'altezza.

Alcuni studi hanno mostrato una correlazione fra le dosi di AAS assunte e le variazioni della massa grassa, oltre che una variabilità nell'aumento della massa muscolare in diversi distretti corporei (Hartgens F et al., 2001).

Sebbene sia stato dimostrato che gli AAS stimolino la sintesi proteica, gli effetti sul tessuto muscolare non sono noti.

Massa grassa

Studi condotti su animali hanno mostrato una riduzione della massa grassa dovuta all'assunzione di AAS, tuttavia le ricerche non sono state in grado di supportare questa teoria anche per gli esseri umani, ma anzi ne hanno rivelato una serie di effetti collaterali (Kuipers H et al., 1991; Win-May M et al., 1975).

In tre studi indipendenti si è osservata una riduzione della percentuale del grasso corporeo ma ciò non si riflette necessariamente in un decremento della massa grassa. Infatti, il cambiamento della percentuale di grasso potrebbe essere attribuito all'incremento della massa magra (Hartgens F et al., 2001).

E' inoltre da considerare, che atleti che svolgono sport di forza associano all'assunzione di AAS un ridotto apporto calorico, al fine di ridurre la massa grassa mantenendo contemporaneamente la massa muscolare.

Massa muscolare

Generalmente gli atleti combinano l'assunzione di anabolizzanti steroidei con ricchi quantitativi di proteine, il tutto associato ad allenamenti molto intensi, nel tentativo di incrementare la forza, la potenza e la massa muscolare.

Studi recenti sono stati rivolti alla valutazione degli effetti riconducibili alla somministrazione di testosterone esogeno, in concomitanza o meno di un programma di allenamento prevalentemente di forza, in soggetti di sesso maschile eugonadici, e cioè con normali livelli ematici di androgeni. Usando come tecnica d'indagine la risonanza magnetica, dopo 10 settimane di somministrazione di testosterone (600 mg a settimana), si è evidenziato un incremento del volume del tricipite brachiale e del quadricipite fino al 15%, in particolare se vi si associa un programma di allenamento per la forza. (Bhasin S et al., 1996).

A causa della relazione tra forza e fibre muscolari veloci (FT), si presuppone che gli effetti degli AAS si ripercuotano maggiormente su queste ultime invece che sulle fibre muscolari lente (ST)

SEZIONE 2

Hartgens e collaboratori, hanno dimostrato che regimi di un cocktail di steroidi anabolizzanti per 8 settimane, davano luogo ad un incremento delle dimensioni delle fibre muscolari del deltoide in atleti di forza, ed in particolare effetti evidenti si avevano sulle fibre muscolari di tipo II, che manifestavano una crescita del 15% circa. Invece la somministrazione di un singolo steroide anabolizzante (ad esempio 200 mg/settimana di nandrolone decanoato) per 8 settimane, non mostrava invece effetti sulle dimensioni delle fibre muscolari (Hartgens F et al., 2002).

In campioni di biopsia muscolare del vasto laterale, Sinha-Hikim e collaboratori, provarono che la somministrazione di testosterone (300 e 600 mg) induce un incremento della sezione trasversa delle fibre muscolari di tipo I e il numero di nuclei per fibra. Per quanto riguarda le fibre di tipo II, si poteva apprezzare un aumentato significativo delle dimensioni soltanto dopo una somministrazione di 600 mg in soggetti di sesso maschile eugonadici.

Dunque la somministrazione di AAS può aumentare la massa muscolare in proporzione alle dosi assunte, ma indipendentemente dal regime utilizzato (singola sostanza o cocktail di sostanze). Non è ancora chiaro se siano maggiormente interessate le fibre di tipo I o quelle di tipo II, ma potrebbe esistere una correlazione tra una o più sostanze e le dosi somministrate.

Inoltre, un ruolo chiave sembra essere giocato dalle cellule satelliti e dai recettori androgenici.

Quando l'ormone androgenico lega il recettore, il complesso così attivato trasloca all'interno del nucleo dove andrà ad attivare la trascrizione dei geni sottoposti al suo controllo.

La somministrazione di AAS induce un incremento della concentrazione di recettori che si ritrovano nei mionuclei dei muscoli delle spalle e del busto ma non del vasto laterale, sebbene Sihna-Hikim e collaboratori abbiano dimostrato che alte dosi di testosterone siano in grado di incrementare il numero di mionuclei per fibra anche in questo muscolo (Sihna-Hikim I et al., 2003).

Inoltre è stato osservato che l'ipertrofia muscolare indotta dalla somministrazione di testosterone esogeno è associata all'aumento del numero delle cellule satelliti, nonché ad un loro cambiamento ultrastrutturale e ad un proporzionale aumento del numero dei mionuclei (Kadi F et al., 2000).

3. Forza

Solo alcuni degli studi che hanno indagato gli effetti degli AAS sulla forza hanno avuto una certa valenza scientifica e sulla base dei risultati ottenuti da questi, è stato possibile concludere che gli AAS migliorano gli effetti di un allenamento di forza e che il testosterone iniettabile (600 mg/settimana intramuscolare) è in grado di incrementare la forza anche senza il supporto di un programma di allenamento (Bhasin S et al., 1996).

I miglioramenti osservati hanno mostrato un incremento della forza di base dal 5 al 20%, dipendente dal tipo di sostanza, dalla dose e dalla durata del periodo

di assunzione.

4. Effetti collaterali

Effetti collaterali soggettivi

Ad oggi, è stato pubblicato solamente un ristretto numero di ricerche che approfondisce gli effetti collaterali soggettivi riportati da atleti che fanno uso di AAS (Strauss RH et al., 1985; Tricker R et al., 1989; Yesalis CE et al., 1988).

Questi studi hanno mostrato chiaramente che la maggior parte degli atleti di grande esperienza ha subito effetti indesiderati sul proprio stato di salute, non solo durante il periodo di assunzione di AAS, ma anche dopo un lungo periodo di disintossicazione.

Questi dati assumono una notevole rilevanza, in quanto indicano l'entità degli effetti collaterali reali che insorgono durante l'utilizzo di elevate dosi di AAS in regimi di "stacking". In almeno 40% dei soggetti di sesso maschile si verifica maggior desiderio sessuale, comparsa di acne, aumento di peli sul corpo, comportamento aggressivo.

Altri effetti collaterali riportati a carico di altri sistemi, sono stati: ritenzione idrica, elevata pressione sanguigna insonnia, irritabilità, aumento dell'appetito, maggiore sudorazione, sensazione di benessere, stati depressivi, perdita di capelli, ginecomastia (Yesalis CE et al., 1988).

In campo femminile risulta più difficile reperire dati in merito.

Le scarse ricerche che indagano gli effetti degli AAS sulle donne, riportano virilizzazione, sviluppo di acne *vulgaris*, variazione nella libido, alterazioni della voce, aumento dell'aggressività e dell'appetito come conseguenze maggiormente pronunciate nella prima settimana di assunzione di steroidi. La somministrazione a lungo termine, invece, può indurre perdita di capelli, alterazioni della crescita dei peli pubici e ingrandimento del clitoride oltre che irregolarità mestruali e riduzione del seno.

5. Sistema riproduttivo

Dato che gli AAS sono derivati del testosterone, esercitano importanti effetti sugli ormoni sessuali e sul sistema riproduttivo. L'effetto si esplica attraverso la soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisaria-gonadica, che agisce come un sistema a feedback: di conseguenza, la somministrazione esogena di AAS disturberà la produzione endogena di testosterone e gonadotropine (ormone luteinizzante e follicolo-stimolante).

Negli uomini la soppressione delle gonadotropine induce atrofia testicolare e riduce drasticamente la produzione e la qualità del liquido seminale.

La somministrazione di dosi sopratherapeutiche di AAS in atleti di sesso maschile, può portare all'infertilità nell'arco di alcuni mesi; una volta interrotta l'assunzione di steroidi, il lasso di tempo necessario per la piena ripresa delle funzioni riproduttive non è noto e potrebbe variare in funzione delle dosi assunte e

SEZIONE 2

dalla durata dell'abuso.

Dopo una somministrazione a lungo termine (6 mesi) di un cocktail di sostanze dopanti, il pieno recupero potrebbe richiedere da un minimo di 4/5 mesi fino a più di un anno. In aggiunta, una somministrazione a lungo termine di elevate dosi di AAS potrebbe provocare ipogonadismo ipogonadotrofico, caratterizzato da atrofia testicolare, oligo- o azoospermia, basse concentrazioni sieriche di LH e FSH, di testosterone endogeno e dei suoi precursori (Alen M et al., 1985).

6. Sistema cardiovascolare

Negli ultimi anni l'abuso di AAS è stato associato alla comparsa di gravi problemi cardiovascolari, incluso lo sviluppo di cardiomiopatia, fibrillazione atriale, dispersione dell'intervallo QT, ictus, infarto del miocardio, disturbi del sistema emostatico e incrementata facilità di aggregazione piastrinica, trombosi ventricolare ed embolie sistemiche e collasso cardiaco acuto in giovani atleti (McCarthy K et al., 2000; Nieminen MS et al., 1996; Sullivan ML et al., 1999). Sebbene questi dati vadano interpretati con cautela, sono di notevole aiuto per comprendere a pieno i diversi meccanismi d'azione con cui gli AAS possono intaccare il sistema cardiovascolare.

Inoltre, gli AAS sono in grado di influenzare il sistema ematico attraverso due principali schemi d'azione. In primo luogo, gli steroidi anabolizzanti stimolano direttamente l'eritropoiesi e la sintesi di eritropoietina nel rene. In secondo luogo è stato dimostrato che gli effetti degli androgeni promuovono la differenziazione delle cellule staminali eritropoietiche e incrementano la sensibilità dei precursori eritroidi (Berns JS et al., 1991).

Secondo gli studi di Melchert e Welder, il sistema cardiovascolare può essere influenzato in quattro differenti modi e sebbene i suddetti studi siano ipotetici, forniscono interessanti spiegazioni sugli effetti collaterali indotti dagli AAS.

Il primo modello è quello *aterogenico*, il quale si basa sull'interazione tra AAS e lipasi triglicerica epatica (HTGL), un enzima che regola il metabolismo dei lipidi e le lipoproteine ematiche. La somministrazione di AAS incrementa l'attività della HTGL, aumentando la predisposizione alla formazione di placche aterosclerotiche mediante la riduzione ematica del colesterolo HDL e l'aumento di quello LDL.

Il secondo modello, quello *trombotico*, è caratterizzato dall'influenza sul sistema emostatico con forti effetti sull'aggregazione piastrinica; ciò porta ad un aumento della formazione di coaguli e ad un conseguente incremento di rischio di sviluppo di cardiopatie.

Il terzo, è il modello dei *vasospasmi delle arterie coronariche*, in cui sembra giocare un ruolo fondamentale l'ossido nitrico, poiché, da numerose ricerche, non risultano prove che trombosi o aterosclerosi siano coinvolte in episodi di morte cardiaca improvvisa. L'ossido nitrico agisce come un fattore endoteliale di

rilassamento nel tessuto muscolare liscio o nelle arterie; gli AAS possono inibire le proprietà dell'ossido nitrico e indurre vasospasmi, nonché indebolire la rete capillare cardiaca, come risultato di un incremento della massa muscolare miocardica e di un relativo decremento della densità capillare. Ciò potrebbe provocare compressione dei vasi coronarici e indurre un infarto del miocardio.

Il quarto modello è quello del *danno diretto*: è stato ipotizzato che gli AAS inducano una lesione diretta alle cellule del miocardio provocandola morte delle cellule miocardiche e alla loro successiva sostituzione con tessuto cicatriziale. Lo sviluppo di aree fibrotiche predispone ad aritmie che potrebbero esporre l'individuo ad un notevole incremento di rischio di sviluppo di cardiopatie che potrebbero sfociare addirittura in eventi fatali (Melchert RB et al., 1995).

Sono state postulate numerose altre ipotesi che tentano di spiegare disfunzioni cardiovascolari dovute ad AAS; tuttavia ad oggi, non ci sono rilevanze scientifiche che supportino in modo chiaro e inequivocabile la veridicità delle varie teorie proposte.

Metabolismo delle lipoproteine *Colesterolo totale*

Gli effetti degli AAS sul metabolismo del colesterolo ematico totale non sono ancora stati chiariti in modo definitivo. In molti studi prospettici che ne hanno esaminato le conseguenze, a differenti dosi, sia in regimi di somministrazione di una singola sostanza, sia di cocktail di sostanze in un periodo che va dalle 3 alle 26 settimane, non sono state riportate alterazioni dei livelli ematici di colesterolo totale (Kuipers H et al., 1991; Alen M et al., 1985; Hartgens F et al., 2004).

Nonostante ciò, alcuni studi hanno provato che gli AAS sono in grado di incrementare i livelli di colesterolo ematico totale (Cohen JC et al., 1988), mentre altri ne hanno mostrato un decremento (Baldo-Enzi G et al., 1990); la discrepanza proveniente dagli studi effettuati, purtroppo non ha aiutato a chiarire il reale effetto di tali sostanze.

Colesterolo HDL

C'è una forte evidenza scientifica che dimostra che la somministrazione di AAS induce una notevole riduzione dei livelli ematici di colesterolo HDL con un range di decremento dal 39 al 70% (Friedl KE, 2000; Hartgens F et al., 2004; Glazer G, 1991; Zuliani U et al., 1989; Glazer G, 1991).

La riduzione dei livelli di colesterolo HDL ematico è mediata dalla lipasi epatica dei trigliceridi (HTGL), un enzima che regola il meccanismo di rilascio dei lipidi nel circolo ematico; questo effetto indotto dall'assunzione di AAS espone gli atleti che ne fanno uso ad un maggiore rischio di sviluppo di placche aterogeniche (Friedl KE, 2000; Hargens et al., 2004).

L'assunzione orale di sostanze 17-alfa-alchilate (ad es. stanozololo, oximetolone, metandienone) esercita effetti notevolmente più forti di altri AAS sui livelli di colesterolo HDL. Dopo un effetto iniziale molto negativo, la riduzione dei livelli ematici di colesterolo HDL continua, ma a livelli più moderati

SEZIONE 2

(Kuipers H et al., 1991; Alen M et al., 1985; Thompson PD et al., 1989).

Colesterolo LDL

In generale, la somministrazione di un cocktail di AAS causa un incremento dei livelli di colesterolo LDL ematico (Friedl KE, 2000): ciò può essere paragonato agli effetti sul decremento dei livelli ematici di colesterolo HDL. La somministrazione di un singolo anabolizzante steroideo, può avere effetti differenti sui livelli ematici di colesterolo LDL, ma ciò dipende sia dal tipo di sostanza che dalla via di somministrazione. L'assunzione orale di stanozololo ad esempio incrementa i livelli ematici di LDL (Friedl KE, 2000), mentre l'iniezione intramuscolare di testosterone cipionato o enantato non causa nessuna variazione (Kouri EM et al., 1996).

Struttura e funzione cardiaca

Diversi studi attraverso i quali si mettevano a confronto gli utilizzatori di AAS e i non utilizzatori, al fine di evidenziare eventuali problemi cardiaci, hanno rivelato differenze in una o più variabili ecocardiografiche. Gli utilizzatori hanno mostrato una maggiore massa e/o un maggiore indice del ventricolo sinistro, un ispessimento della parete posteriore e del setto interventricolare, mentre la cavità non è risultata essere soggetta ad alterazioni né durante la sistole né durante la diastole (De Piccoli B et al., 1991; Dickerman RD et al., 1997; Sachtleben TR et al., 1993).

7. Effetti epatici

Il fegato è il luogo deputato al metabolismo degli androgeni, quindi l'azione protratta di questi ormoni può generare l'insorgenza di effetti dannosi a carico di tale organo.

I risultati noti in letteratura correlano linearmente l'assunzione di AAS con la possibilità d'insorgenza di disordini epatici tali da danneggiare la funzionalità epatica a vari livelli: alterazione della funzione escretiva, modificazioni subcellulari degli epatociti, colestasi, peliosi epatica, iperplasia epatocellulare, epatocarcinoma. Tutte condizioni principalmente attribuite alla somministrazione di steroidi 17-alfa-alchilati (Friedl KE, 2000; Soe KL et al., 1992; Wilson JD, 1988).

(nortestosterone) può indurre lesioni parenchimali.

Alcuni ricercatori tuttavia, hanno avanzato l'ipotesi che la comparsa di disfunzioni epatiche AAS-indotte, possa dipendere dalle condizioni del fegato precedenti la somministrazione di queste sostanze (Friedl KE, 2000; Wilson JD, 1988).

8. Psiche ed effetti comportamentali

Nell'arco di poco tempo, è risultato evidente che gli AAS esercitassero profondi effetti anche sulla psiche e sul comportamento. Studi condotti sia su animali che su umani, hanno evidenziato la relazione tra ormoni sessuali endogeni maschili da un lato, e funzioni fisiologiche e/o comportamentali dall'altro.

I risultati furono controversi; in molte specie animali è probabilmente presente una correlazione tra livelli di testosterone endogeno e comportamento aggressivo, tuttavia non vi sono prove consistenti che riguardano gli uomini (Bharke MS, 2000).

E' stato dimostrato che gli steroidi anabolizzanti hanno effetti importanti sulla funzione del sistema nervoso centrale, interagendo con i sistemi dopaminergici, colinergici e GABAergici, determinando: schizofrenia (Annitto et al., 1980), dipendenza da steroidi, sintomi psicotici correlati ad omicidio o tentato omicidio (Pope HG et al., 1988).

I cambiamenti psicologici associati all'abuso di AAS possono essere raggruppati in:

- effetti precoci;
- effetti da alte dosi;
- effetti da somministrazione prolungata;
- effetti severi, che includono depressione, paranoia, (ipo)manie, caratteristiche psicotiche (Perry PJ et al., 1990) e comportamenti antisociali che possono sfociare nella cosiddetta "rabbia da steroidi" o "roidrage" (Tricker R et al., 1996).

9. Dipendenza ed effetti da astinenza

Gli effetti della dipendenza da AAS, nonché della loro astinenza, nell'ultimo decennio sono stati oggetto di numerosi studi.

I meccanismi discussi si dividono in due categorie: *biologici*, basati sulla possibile interazione con i siti degli oppioidi endogeni e su quelli del sistema monoaminergico; *psicologici*, basati sul rafforzamento sociale e il piacere di avere un corpo muscoloso (Brower KJ et al., 1991; Kanayama et al., 2009).

Dipendenza da AAS vs dipendenza da droghe "classiche"

Gli AAS, se paragonati ad altri tipi di droghe "classiche", mostrano molte similitudini ma anche qualche differenza. Le uguaglianze sono sintetizzabili in: crisi d'astinenza, continua assunzione nonostante gli effetti nocivi, comportamenti inadeguati, concomitante abuso di altre sostanze. A differenza delle sostanze classiche, però, gli AAS non producono un immediato effetto inebriante. Sebbene gli AAS possano produrre sensazioni di euforia e incremento dell'autostima, questi effetti sono inconsistenti, lenti a comparire e raramente sono la causa principale dell'uso di droghe. Inoltre, poiché non sono altamente eccitanti, gli AAS raramente compromettono la performance o causano effetti collaterali immediati, nella maniera in cui lo fanno, ad esempio, l'alcol o la cocaina. Questo fatto potrebbe spiegare perché individui affetti da dipendenza da AAS sembrano meno propensi a ricorrere alla disintossicazione, rispetto ad individui con forme di dipendenza classica.

La progressione alla dipendenza da AAS potrebbe essere catalizzata da disturbi dell'immagine come la "*dismorfia muscolare*", un disordine conosciuto

SEZIONE 2

anche come “*anoressia nervosa inversa*”, caratterizzato dalla percezione di non essere abbastanza muscolosi (Pope HG et al., 1997).

Individui con dismorfia muscolare possono sviluppare uno schema deleterio di assunzione cronica di AAS, perché, paradossalmente, sono sempre più insoddisfatti della loro immagine, nonostante le dosi via via crescenti di steroidi assunti (Kanayama G et al., 2006). Ma questa ipotesi rimane ancora da provare scientificamente.

Una seconda ipotesi possibile ipotizza che le persone che sviluppano una dipendenza da AAS, siano biologicamente più vulnerabili agli effetti disforici da astinenza da steroidi. Come notato, gli AAS producono una crisi d'astinenza caratteristica, con effetti sia affettivi che ipogonadici (Brower KJ, 1997).

Gli individui con severi sintomi d'astinenza dopo i cicli iniziali di assunzione di queste sostanze, potrebbero diventare sempre più inclini a riassumerle per prevenire questi sintomi. Questa vulnerabilità biologica potrebbe essere correlata all'asse ipotalamo-ipofisaria, a vie metaboliche oppioidergiche o ad altri meccanismi di neurologici.

Una terza ipotesi plausibile è suggerita dall'apparente sovrapposizione della dipendenza da AAS con quella causata da altri tipi di sostanze e con disordini comportamentali.

10. Case reports

I casi clinici documentati in letteratura che riguardano l'abuso di AAS sono numerosi e riguardano atleti amatoriali e non, che praticano discipline sportive molto eterogenee. I sintomi e le conseguenze descritte spesso riguardano molteplici organi e sistemi fisiologici e tenendo sempre in considerazione dosi, tempi e modi di somministrazione, possono manifestarsi con estrema gravità.

Vengono riportati di seguito due tra i casi più esemplificativi, sebbene sia necessario sottolineare che dimostrare un nesso causa-effetto, dal punto di vista metodologico, non è possibile: la differenza tra i dosaggi utilizzati nelle ricerche scientifiche e quelli abitualmente assunti dagli atleti ha infatti contribuito ad accrescere le diversità tra quanto osservato dagli scienziati e quanto invece osservato direttamente sugli atleti.

Case report 1

Il primo caso, riportato da Socas e collaboratori (Socas L et al., 2005), riguarda un bodybuilder di 23 anni.

Il soggetto assumeva dalle due alle tre volte a settimana per cicli di otto settimane, i seguenti AAS: stanozololo e oximetolone per via orale; nandrolone decanoato, testosterone fenilpropionato e boldenone per via parenterale, intervallando i cicli con due settimane di pausa. Questo regime, fino a sei mesi prima della comparsa dei primi sintomi, era correlato anche ad una dieta ipercalorica ed iperproteica (per i tre mesi iniziali), che successivamente riduceva l'apporto calorico al fine di diminuire il grasso sottocutaneo (poco sodio, molta acqua e diuretici per ridurre il volume extracellulare).

Dopo sei mesi di somministrazione di steroidi e un mese di dieta e diuretici, il soggetto manifestava astenia e anoressia, collasso renale acuto, danni muscolari, ipokaliemia, ipernatriemiae, alcalosi metabolica, bradipsia e confusione, leggera epatomegalia associata ad adenomi (non maligni).

Sono stati necessari più di venti giorni affinché i valori biochimici ematici tornassero alla normalità (eccetto che per i valori ormonali) oltre a tre cicli di emodialisi. I noduli epatici si sono ridotti dopo circa un anno.

Case report 2

Il secondo caso è stato riportato nel 2009 da Ahlgrim e Guglin (Ahlgrim et al., 2009) e fa riferimento ad un body builder semiprofessionista di 41 anni. Il soggetto, che non assumeva AAS da un anno, era stato ricoverato nel 2007 a causa di dolori addominali, nausea, vomito e dispnea intermittente da più di due settimane. Dagli esami risultò un cuore molto ingrossato, peptide natriuretico cerebrale mediamente elevato e test di funzionalità epatica mediamente alterati.

Un anno dopo il soggetto, il quale non si allenava da quattro mesi, venne ricoverato nuovamente per fatica e dispnea notturna parossistica e ammise di aver assunto, quattro anni prima, due cicli di testosterone enantato iniettandosene 250 mg ogni cinque giorni per sei settimane. Inoltre, prima delle competizioni, faceva uso di furosemide, spironolactone e idroclorotiazide al fine di perdere peso. Da colloqui con parenti stretti, tuttavia, si pensò che le dosi e la frequenza dei regimi di testosterone potessero essere stati sottostimati e che il soggetto potesse avere assunto anche insulina e fattore di crescita 1.

Al momento del ricovero era evidente una notevole distensione della vena giugulare, fegato duro ed ingrossato alla palpazione, edema su entrambi i piedi, test di funzionalità epatica elevati, peptide natriuretico cerebrale alterato, cardiomegalia e lieve congestione vascolare polmonare.

In aggiunta, un ecocardiogramma bidimensionale ha mostrato il ventricolo sinistro gravemente dilatato, globale ipocinesia e ridotte funzioni sistoliche, stimata frazione di eiezione ventricolare del 18%, rigurgiti in entrambe le valvole cardiache.

Alcuni giorni dopo si presentarono: aumento di peso di circa 14 libbre, fatica, edema generalizzato, respiro corto.

Con cateterizzazione cardiaca la pressione capillare polmonare era di 40 mm/Hg e l'indice cardiaco di 1,1 l/m./min (metodo Fick).

La terapia con milrinone (0,25 mg/kg/min) ha subito incrementato l'indice cardiaco a 1,4 l/m./min e gradualmente normalizzato Na^+ e creatinina.

11. Conclusioni e prospettive future

Gli AAS, se assunti in dosi soprafisiologiche, possono incrementare la forza muscolare e la massa magra, mentre sembra che non abbiano effetto sulla massa grassa. A causa dell'utilizzo largamente diffuso di queste sostanze, si è posta grande importanza sui relativi effetti collaterali: quelli sul sistema riproduttivo

SEZIONE 2

sembrano essere profondi e possono indurre cambiamenti della libido e infertilità (temporanea).

Gli AAS aumentano i fattori di rischio cardiovascolare, in particolare variando i profili delle lipoproteine ematiche. Sebbene gli effetti sulla pressione sanguigna e sulla struttura e funzione cardiaca non siano del tutto convincenti, gli steroidi possono interessarli. Gli effetti collaterali sulla funzionalità epatica sono notevoli, così come quelli esercitati sulla psiche e sul comportamento.

Le ricerche e gli studi futuri dovrebbero focalizzare la loro attenzione primariamente sugli effetti a breve e lungo termine dovuti all'abuso intermittente di AAS, sugli effetti postumi ad una dipendenza, nonché sugli effetti a lungo termine sulla salute in coloro che assumono steroidi sporadicamente. Le alterazioni dei sistemi riproduttivo e cardiovascolare, così come le modificazioni della psiche e del comportamento dovrebbero rivestire un ruolo prioritario per la ricerca.

12. Bibliografia

- 1) AHLGRIM C, GUGLIN M. *Anabolics and cardiomyopathy in a bodybuilder: case report and literature review*. J Card Fail. 2009 Aug;15(6):496-500
- 2) ALEN M. *Androgenic steroid effects on liver and red cells*. Br J Sports Med 1985; 19: 15-20
- 3) ANDERSON DC. *Sex hormone binding globulin*. Clin Endocrinol (Oxf). 1974 Jan;3(1):69-96.
- 4) ANNITTO WJ, LAYMAN WA. *Anabolic steroids and acute schizophrenic episode*. J Clin Psychiatry 1980; 41: 143-4
- 5) BALDO-ENZI G, GIADA F, ZULIANI G, BARONI L, VITALE E, ENZI G, MAGNANINI P, FELLIN R. *Lipid and apoprotein modifications in body builders during and after self-administration of anabolic steroids*. Metabolism 1990; 39: 203-8
- 6) BARTSCH W. *Anabolic steroids: action on cellular level*. In: Kopera H, editor. Anabolic androgenic steroids towards the year 2000. Vienna: Blackwell-MEV, 1993;29-39
- 7) BERNS JS, RUDNICK MR, COHEN RM. *Androgens potentiate the effects of erythropoietin in the treatment of anemia of end-stage renal disease*. Am J Kidney Dis 1991; 18: 143
- 8) BHASIN S, WOODHOUSE L, CASABURI R, SINGH AB, BHASIN D, BERMAN N, CHEN X, YARASHESKI KE, MAGLIANO L, DZEKOV C, DZEKOV J, BROSS R, PHILLIPS J, SINHA-HIKIM I, SHEN R, STORER TW. *Testosterone dose response relationships in healthy young men*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2001; 281:1172-81
- 9) BHASIN S, STORER TW, BERMAN N, CALLEGARI C, CLEVINGER B,

- PHILLIPS J, BUNNELL TJ, TRICKER R, SHIRAZI A, CASABURI R. *The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men.* N Engl J Med. 1996 Jul 4;335(1):1-7.
- 10) BROWER KJ. *Withdrawal from anabolic steroids.* Curr Ther Endocrinol Metab. 1997; 6:338–343.
 - 11) BROWER KJ, BLOW FC, YOUNG JP, HILL EM. *Symptoms and correlates of anabolic-androgenic steroid dependence.* Br J Addict. 1991 Jun;86(6):759-68.
 - 12) DE PICCOLI B, GIADA F, BENETTIN A, SARTORI F, PICCOLO E. *Anabolic steroid use in bodybuilders: an echocardiographic study of left ventricle morphology and function.* Int J Sports Med 1991; 12: 408-12
 - 13) DICKERMAN RD, SCHALLER F, ZACHARIAH NY, MCCONATHY WJ. *Left ventricular size and function in elite bodybuilders using anabolic steroids.* Clin J Sport Med 1997; 7: 90-3
 - 14) FERREIRA IM, VERRESCHI IT, NERY LE, GOLDSTEIN RS, ZAMEL N, BROOKS D, JARDIM JR. *The influence of 6 months of oral anabolic steroids on body mass and respiratory muscles in undernourished COPD patients.* Chest 1998; 114:19-28
 - 15) FRIEDL KE. *Effects of anabolic steroids on physical health.* In: YESALIS CE, editor. *Anabolic steroids in sport and exercise.* 2nd ed. Champaign (IL): Human Kinetics, 2000: 175-224
 - 16) FRIEDL KE, DETTORI JR, HANNAN CJ, PATIENCE TH, PLYMATE SR. *Comparison of the effects of high dose testosterone and 19-nortestosterone to a replacement dose of testosterone on strength and body composition in normal men.* J Steroid Biochem Mol Biol 1991; 40: 607-12
 - 17) GLAZER G. *Atherogenic effects of anabolic steroids on serum lipid levels; a literature review.* Arch Intern Med 1991; 151: 1925-33
 - 18) HARTGENS F AND KUIPERS H. *Effects of Androgenic-Anabolic Steroids in Athletes.* Sports Med 2004; 34 (8):513-554
 - 19) HARTGENS F, RIETJENS G, KEIZER H, KUIPERS H, WOLFFENBUTTEL BHR. *Effects of androgenic- anabolic steroids on apolipoproteins and lipoprotein(a).* Br J Sports Med 2004; 38 (3): 253-9
 - 20) HARTGENS F, VAN MARKEN LICHTENBELT W, EBBING S, VOLLAARD N, RIETJENS G, KUIPERS H. *Androgenic-anabolic steroids induced body changes in strength athletes.* Phys Sportsmed 2001; 29: 49-66
 - 21) HARTGENS F, VAN MARKEN LICHTENBELT WD, EBBING S, VOLLAARD N, RIETJENS G, KUIPERS H. *Body composition and*

SEZIONE 2

- anthropometry in bodybuilders: regional changes due to nandrolone decanoate administration.* Int J Sports Med. 2001 Apr;22(3):235-4
- 22) HARTGENS F, VAN STRAATEN H, FIDELDIJ S, RIETJENS G, KEIZER HA, KUIPERS H. *Misuse of androgenic-anabolic steroids and human deltoid muscle fibers: differences between polydrug regimens and single drug administration.* Eur J Appl Physiol. 2002 Jan;86(3):233-9.
- 23) KADI F, BONNERUD P, ERIKSSON A, THORNELL LE. *The expression of androgen receptors in human neck and limb muscles: effects of training and self-administration of androgenic-anabolic steroids.* Histochem Cell Biol. 2000 Jan;113(1): 25-9
- 24) KANAYAMA G, BARRY S, HUDSON JI, POPE HG JR. *Body image and attitudes toward male roles in anabolic-androgenic steroid users.* Am J Psychiatry. 2006; 163(4):697-703.
- 25) KANAYAMA G, BROWER KJ, WOOD RI, HUDSON JI, POPE HG JR. *Anabolic- androgenic steroid dependence: An emerging disorder.* Addiction. 2009 Dec;104(12):1966-78.
- 26) KANAYAMA G, HUDSON JI, POPE HG JR. *Illicit Anabolic Androgenic steroid use.* Horm Behav 2010; 58(1): 111-121
- 27) KOURI EM, POPE HJ, KATZ DL, OLIVA P. *Fat-free mass index in users and nonusers of anabolic-androgenic steroids.* Clin J Sport Med. 1995 Oct; 5(4):223-8
- 28) KUHN CM. *Anabolic steroids.* Recent Prog Horm Res. 2002;57:411-34
- 29) KUIPERS H, WIJNEN JAG, HARTGENS F, WILLEMS SM. *Influence of anabolic steroids on body composition, blood pressure, lipid profile and liver function in bodybuilders.* Int J Sports Med 1991; 12:413-8
- 30) MCCARTHY K, TANG AT, DALRYMPLE-HAY MJ, HAW MP. *Ventricular thrombosis and systemic embolism in bodybuilders: etiology and management.* Ann Thorac Surg 2000; 70: 658-60
- 31) MELCHERT RB, WELDER AA. *Cardiovascular effects of androgenic-anabolic steroids.* Med Sci Sports Exerc. 1995 Sep;27(9):1252-62
- 32) NIEMINEN MS, RAMO MP, VIITASALO M, HEIKKILA P, KARJALAINEN J, MANTYSAARI M, HEIKKILA J. *Serious cardiovascular side effects of large doses of anabolic steroids in weightlifters.* Eur Heart J 1996; 17: 1576-83
- 33) PERRY PJ, YATES WR, ANDERSEN KH. *Psychiatric symptoms associated with anabolic steroids: a controlled, retrospective study.* Ann Clin Psychiatry 1990; 2: 11-7
- 34) POPE HG JR, GRUBER AJ, CHOI P, OLIVARDIA R, PHILLIPS KA.

- Muscle dysmorphia. An underrecognized form of body dysmorphic disorder.* Psychosomatics. 1997; 38(6):548–557.
- 35) SACHTLEBEN TR, BERG KE, ELIAS BA, CHEATHAM JP, FELIX GL, HOFSCHEIRE PJ. *The effects of anabolic steroids on myocardial structure and cardiovascular fitness.* MedSci Sports Exerc 1993; 25: 1240-5
- 36) SINHA-HIKIM I, ARTAZA J, WOODHOUSE L, GONZALEZ-CADAVID N, SINGH AB, LEE MI, STORER TW, CASABURI R, SHEN R, BHASIN S. *Testosterone-induced increase in muscle size in healthy young men is associated with muscle fiber hypertrophy.* Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002 Jul;283(1):E154-64
- 37) SOCAS L, ZUMBADO M, PÉREZ-LUZARDO O, RAMOS A, PÉREZ C, HERNÁNDEZ JR, BOADA LD. *Hepatocellular adenomas associated with anabolic androgenic steroid abuse in bodybuilders: a report of two cases and a review of the literature.* Br J Sports Med 2005;39:e27
- 38) SOE KL, SOE M, GLUUD C. *Liver pathology associated with the use of anabolic-androgenic steroids.* Liver 1992; 12: 73-9
- 39) STRAUSS RH, LIGGETT MT, LANESE RR. *Anabolic steroid use and perceived effects in tenweight-trained women athletes.* JAMA 1985; 253: 2871-3
- 40) STRAWFORD A, BARBIERI T, NEESE R, VAN LOAN M, CHRISTIANSEN M, HOH R, SATHYAN G, SKOWRONSKI R, KING J, HELLERSTEIN M. *Effects of nandrolone decanoate therapy in borderline hypogonadal men with HIV- associated weight loss.* J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1999; 20: 137-46
- 41) SULLIVAN ML, MARTINEZ CM, GALLAGHER EJ. *Atrial fibrillation and anabolic steroids.* J Emerg Med 1999; 17: 851-7
- 42) TRICKER R, CASABURI R, STORER TW, CLEVINGER B, BERMAN N, SHIRAZI A, BHASIN S. *The effects of supraphysiological doses of testosterone on angry behavior in healthy eugonadal men: a clinical research center study.* J Clin Endocrinol Metab. 1996 Oct;81(10):3754-8.
- 43) TRICKER R, O'NEILL MR, COOK D. *The incidence of anabolic steroid use among competitive bodybuilders.* J Drug Educ 1989; 19: 313-25
- 44) VAN MARKEN LICHTENBELT WD, HARTGENS F, VOLLAARD NB, EBBING S, KUIPERS H. *Body composition changes in bodybuilders: a method comparison.* Med Sci Sports Exerc. 2004 Mar; 36(3):490-7
- 45) VAN MARKEN LICHTENBELT WD, HARTGENS F, VOLLAARD NB, EBBING S, KUIPERS H. *Bodybuilders' composition: effect of nandrolone decanoate.* Med Sci Sports Exerc. 2004 Mar;36(3):484-9

SEZIONE 2

- 46) WILSON J. Androgens. In: HARDMAN J, LIMBIRD L, editors. Goodman and Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics*. 9th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996; 1441-57
- 47) WILSON JD. *Androgen abuse by athletes*. Endocr Rev 1988; 9: 181-99
- 48) WIN-MAY M, MYA-TU M. *The effect of anabolic steroids on physical fitness*. J Sports Med Phys Fitness, 1975; 15: 266-71
- 49) YESALIS CE, HERRICK RT, BUCKLEY RT. *Self-reported use of anabolic-androgenic steroids by elite powerlifters*. Phys Sports med 1988; 16: 90-100
- 50) ZULIANI U, BERNARDINI B, CATAPANO A, CAMPANA M, CERIOLI G, SPATTINI M. *Effects of anabolic steroids, testosterone, HGH on blood lipids and echocardiographic parameters in bodybuilders*. Int J Sports Med 1989; 10: 62-6