

ASPETTI FARMACOLOGICI DEL DOPING

Roberto Leone, Guido Fumagalli

Facoltà di Scienze Motorie, Università degli Studi di Verona

CENNI STORICI

La parola doping, deriva probabilmente da una antica espressione olandese (*dop*) che si riferiva ad una bevanda alcolica stimolante usata dai guerrieri Zulù durante le danze tribali; il termine si è diffuso inizialmente in Inghilterra per indicare l'abitudine di drogare i cavalli.

Il doping non è un fenomeno recente, fin dall'antichità si è fatto ricorso a sostanze e pratiche per cercare di migliorare una prestazione sportiva; già nelle Olimpiadi del 668 AC viene riportato l'uso di sostanze eccitanti (quali funghi allucinogeni). Galeno (130-200 DC) descrive nei suoi scritti le sostanze che gli atleti romani assumevano per migliorare la loro prestazione. Se nelle civiltà antiche si faceva ricorso a funghi, piante e bevande stimolanti con lo sviluppo della farmacologia e dell'industria farmaceutica si assiste nel XIX secolo ad una diffusione di sostanze quali alcool, stricnina, caffeina, oppio, nitroglicerina e trimetil (sostanza alla quale si deve la prima morte conosciuta per doping, quella del ciclista Linton nel 1886).

Nel XX secolo, verso gli anni '30, si diffonde l'uso delle amfetamine mentre il primo anabolizzante compare verso la fine degli anni '40 diventando rapidamente molto popolare tra gli "sportivi". Come risposta all'uso di ormoni maschili da parte dei sovietici, negli anni '50, gli americani sviluppano diversi steroidi (ad esempio il Dianabol). Il doping raggiunge un'estensione allarmante, cominciando a preoccupare le autorità sportive, sanitarie e la stessa opinione pubblica, a partire dagli anni '60 fino ai nostri giorni.

Nuove sostanze si aggiungono negli scaffali della cosiddetta "farmacia del diavolo", quali l'eritropoietina, l'ormone della crescita o i beta-2 agonisti.

ALCUNI DATI EPIDEMIOLOGICI

Purtroppo non sono disponibili molti dati e studi che consentano di quantificare in maniera esatta il fenomeno doping. Trattandosi di una pratica illecita viene, ovviamente, negata e sottaciuta. I risultati pubblicati dal CIO ogni anno sui test effettuati come controllo antidoping mostrano un grado di positività tra gli atleti testati variante tra l'1,5 e il 2,5%. (1)

Ancora più bassi i dati forniti dal CONI, generalmente con una percentuale di campioni positivi inferiore al 1%. (2) In ogni caso, anche se percentualmente i valori sono bassi, questi dati indicherebbero che alcune decine di migliaia di atleti aderenti al CONI utilizzano ogni anno sostanze dopanti. Ma il fenomeno è sicuramente sottovalutato. Un'indagine condotta in Italia alla fine degli anni '80, con interviste ad atleti e tecnici sportivi, mostra che le percentuali di utilizzatori di sostanze dopanti arrivavano fino al 27%. (3)

Anche altre indagini, condotte tramite questionari in vari Paesi del mondo e in diversi contesti (ambito sportivo, popolazione generale) riportano percentuali di positività d'uso decisamente superiori a quelle ricavabili dai controlli antidoping. In alcuni contesti, inoltre, la percentuale di utilizzatori è particolarmente elevata, ad esempio in uno studio condotto in Belgio su praticanti di body building, con test antidoping senza preavviso, vennero trovati positivi a diverse sostanze dopanti (in particolare steroidi anabolizzanti) il 42% dei soggetti esaminati. (4)

Un'altra indagine condotta in Gran Bretagna su 21 palestre, tramite questionario, ha evidenziato che tra i 1.667 soggetti che hanno accettato di farsi intervistare (59% del totale del campione) il 9,1% dei maschi e il 2,3% delle donne aveva utilizzato anabolizzanti (il 6% dei maschi e l'1,4% delle donne li utilizzava ancora al momento dell'intervista). (5)

Ma l'aspetto che maggiormente ci deve preoccupare è quello della diffusione del doping a livello giovanile. Una meta-analisi su 31 studi epidemiologici ha evidenziato una prevalenza del 3-5% di ricorso agli anabolizzanti nei bambini a partire dall'età di 8 anni. Lo studio ha anche dimostrato un maggior ricorso alle sostanze dopanti in chi pratica sport a livello amatoriale rispetto agli atleti professionisti. (6) Studi condotti negli USA tra gli adolescenti hanno dimostrato che almeno 375.000 ragazzi e 175.000 ragazze hanno utilizzato almeno una volta anabolizzanti. (7) Esperti americani in tema di doping stimano che il 3-12% di maschi e l'1-2% di femmine adolescenti utilizzano anabolizzanti. (8) Dati altrettanto allarmanti si riscontrano in Canada, dove il *Center for Drugs free Sport* ha stimato che, nel 1993, circa 83.000 ragazzi tra gli 11 e i 18 anni hanno utilizzato anabolizzanti. (9) In Svezia un recente studio

ha evidenziato una prevalenza d'uso di anabolizzanti del 3,6% nei maschi di 16 anni e del 2,8% nei maschi di 17 anni (lo studio non ha stabilito l'utilizzo tra le adolescenti di sesso femminile). I ragazzi utilizzatori di anabolizzanti utilizzavano alcool e oppioidi più frequentemente dei non utilizzatori della medesima età. (10) In uno studio condotto in Francia, intervistando 1.459 studenti praticanti sport, la percentuale di adolescenti che facevano uso di sostanze dopanti era pari al 4%. (11) Negli USA in uno studio su studenti praticanti calcio si è riscontrata una percentuale di utilizzatori di anabolizzanti pari al 6,3%; (12) in Canada la percentuale di utilizzatori di anabolizzanti tra tutti gli studenti (n. = 16.119) è stata stimata essere del 2,8%. (13)

Di seguito riporto alcuni risultati di una indagine conoscitiva recentemente condotta, in collaborazione con il CONI, con il Centro Servizi Amministrativi e con la Federazione dei Medici Sportivi di Verona, tra gli studenti delle classi III e IV di 8 Scuole Medie Superiori della provincia di Verona con l'obiettivo di valutare il grado di conoscenza, le opinioni e i comportamenti degli adolescenti nei confronti del doping e dell'uso dei farmaci.

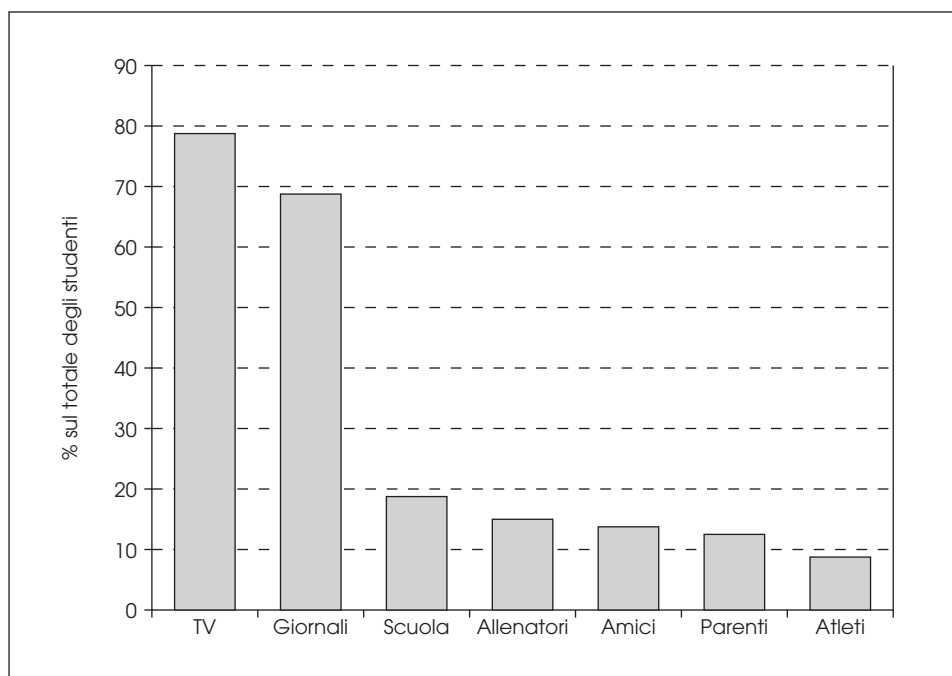
Per l'indagine ci siamo avvalsi di un questionario progettato *ad hoc*, la cui distribuzione e raccolta è stata effettuata dagli insegnanti di Educazione Fisica che hanno collaborato all'attuazione dello studio, la compilazione (in forma anonima) dei questionari da parte degli studenti è avvenuta durante le ore di lezione alla presenza degli stessi insegnanti ma senza il loro intervento.

La numerosità del campione, tenuto conto del numero degli studenti della provincia di Verona che frequenta le classi III e IV delle Scuole Medie Superiori, è stata calcolata in modo da ottenere un livello di confidenza del 95% con un margine di errore del 3%.

Complessivamente sono stati distribuiti 1003 questionari, di questi ne sono stati esclusi 34 (3,4%) in quanto lasciati in bianco o non compilati in maniera accettabile. Pertanto, l'analisi è stata fatta su 969 (96,6%) questionari compilati da studenti frequentanti per il 57,7% la classe terza e per il 42,3% la classe quarta. Gli studenti che praticano sport sono risultati essere 747 (391 maschi e 347 femmine), il 77% del campione, con una percentuale superiore tra i maschi rispetto alle femmine. Più del 80% dei praticanti svolge l'attività sportiva all'interno di una società o frequentando una palestra. Nella Figura 1 sono riportate le fonti d'informazione utilizzate dagli studenti per le loro conoscenze sul doping. Come si può notare i mezzi di comunicazione rappresentano la fonte più frequente, di fatto utilizzata da tutti (92% del campione), mentre la scuola, l'ambito sportivo e la famiglia non sembrano svolgere un ruolo importante nelle conoscenze in questo campo. La stragrande maggioranza degli studenti ritiene insufficienti (35%) o parzialmente sufficienti (49%) le infor-

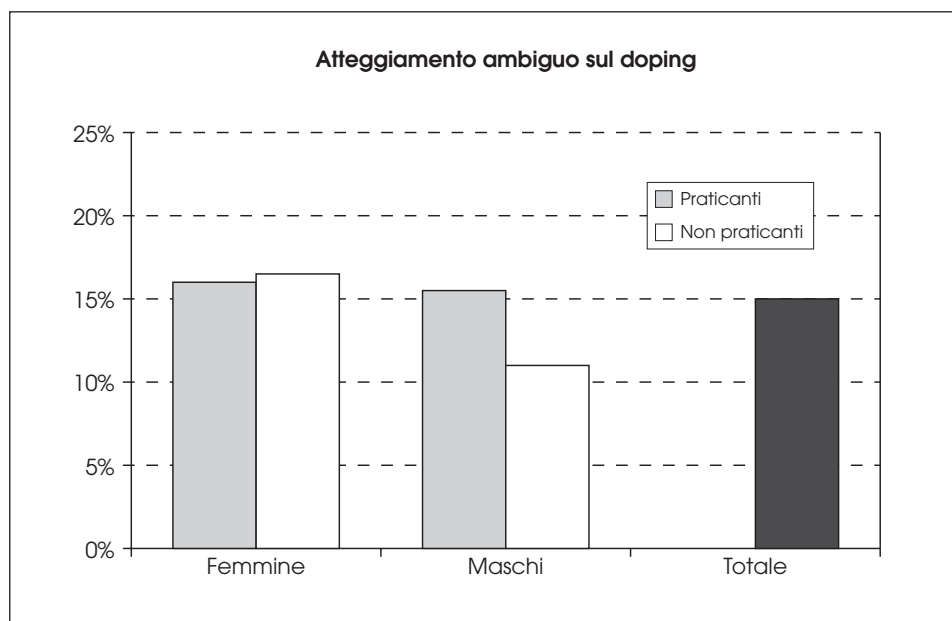
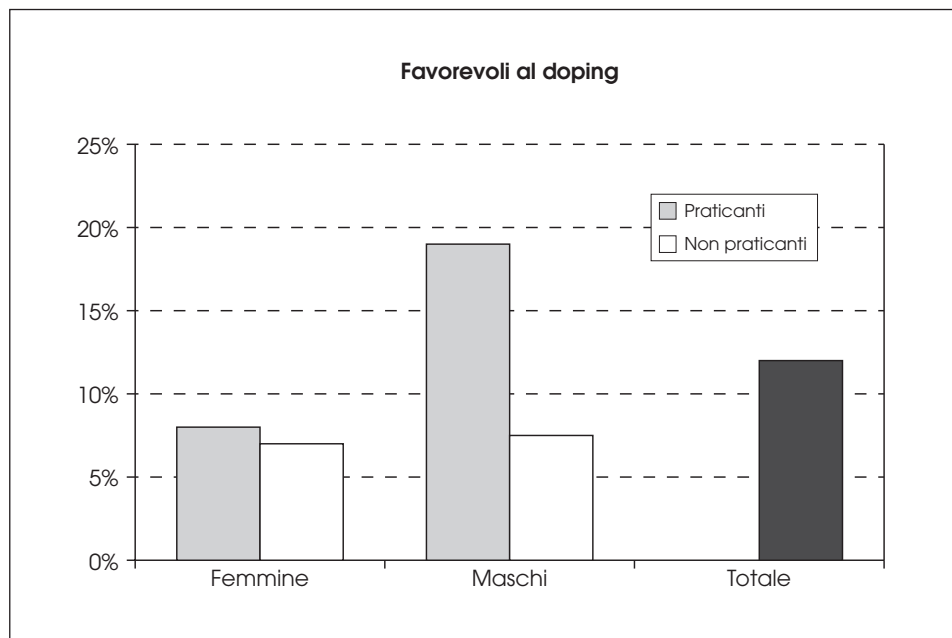
mazioni in proprio possesso, solo circa il 12% le ritiene esaurienti. La sensazione degli stessi studenti di non avere sufficienti informazioni riguardo al doping viene confermata dalle risposte alle domande specificatamente indirizzate ad indagare le loro conoscenze, che risultano assolutamente inadeguate anche nei confronti di sostanze quali l'eritropoietina di cui si parla molto a livello dei mezzi di comunicazione di massa.

Figura 1. Fonti d'informazione, degli studenti delle Scuole Medie Superiori della provincia di Verona, sul doping.



L'aspetto più interessante e allo stesso tempo più inquietante dell'indagine svolta è raffigurato nella Figura 2, dove sono riportate le percentuali di studenti favorevoli o con un atteggiamento ambiguo nei confronti del doping (dati ricavati incrociando le risposte fornite a diverse domande del questionario). Si riscontra che un 14% del campione ha un atteggiamento favorevole al ricorso alle sostanze dopanti e un ulteriore 16% un atteggiamento di tipo ambiguo o comunque non decisamente contrario. Questi atteggiamenti sono più diffusi, in modo statisticamente significativo, tra i maschi praticanti sport. (14)

Figura 2. Atteggiamento nei confronti del doping dimostrato dagli studenti delle Scuole Medie Superiori della Provincia di Verona. **Significativo per $p < 0.01$ vs femmine e vs non praticanti.



PRINCIPALI SOSTANZE DOPANTI

Nella Tabella I sono riportate le sostanze considerate dopanti e proibite nel mondo sportivo secondo la lista del 2005 della *World Anti-Doping Agency* (WADA). Ricordo che la WADA è stata fondata nel 1999 e che, nel 2003, con la dichiarazione di Copenaghen è stata accettata da 73 governi e dalle maggiori federazioni sportive (anche se non tutte). Di seguito vengono trattate alcune tra le principali e più diffuse sostanze dopanti con particolare riferimento ai danni per la salute che possono provocare.

Tabella I. Lista 2005 delle sostanze e dei metodi proibiti nello sport seconda la WADA.

Sostanze la cui assunzione è proibita sia in competizione che fuori
S1. Agenti anabolizzanti
1. <u>Steroidi androgenici anabolizzanti</u> (AAS) a) AAS esogeni (es. dianazolo, nandrolone, stanazolo, THG, ecc.) e altre sostanze simili b) AAS endogeni (es. testosterone, DHEA, ecc.) e metaboliti 2. <u>Altri agenti anabolizzanti</u> : clenbuterolo, zeranolo, zilpaterolo
S2. Ormoni e sostanze correlate
Eritropoietina (EPO), Ormone della crescita (hGH), Insulin-like Growth Factor (IGF-1), Mechano Growth Factors (MGFs), Gonadotropine (LH, hCG), Insulina, Corticotropine e altre sostanze simili
S3. Agonisti beta-2
Tutti proibiti: il loro uso richiede esenzione terapeutica. Salbutamolo*, formoterolo, salmeterolo e terbutalina, per via inalatoria per l'asma/ broncocostrizione indotte da esercizio, esenzione abbreviata (*Concentrazioni urinarie >1000 ng/ml sono considerate doping anche con l'esenzione)
S4. Agenti con attività anti-estrogenica
1. <u>Inibitori delle aromatasi</u> Anastrozolo, letrozolo, aminoglutetimide, esemestano, formestano, testolattone 2. <u>Modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni</u> (SERMs) raloxifene, tamoxifene, toremifene 3. <u>Altre sostanze anti-estrogeniche</u> : clomifene, ciclofenil, fulvestrant
S5. Diuretici e altri agenti mascheranti
Diuretici, epitestosterone, probenecid, inibitori alfa-reduttasi, plasma expander (es. albumina, destrano)
Metodi proibiti
M1 Aumento del trasporto di ossigeno
a) doping ematico: sangue autologo, omologo o eterologo, prodotti con globuli rossi di qualsiasi origine

<p>b) sostanze che aumentano artificialmente la cattura, il trasporto o il rilascio di ossigeno: es. sostanze chimiche perfluorate, efaproxiral (RSR13) o prodotti con emoglobina modificata</p> <p>M2 Manipolazioni chimiche e fisiche Uso di metodi che tentano di alterare i campioni raccolti per i test antidoping</p> <p>M3 Doping genetico Uso di cellule, geni, elementi genetici, ecc. che hanno la capacità di aumentare la performance atletica</p>
Sostanze la cui assunzione è proibita in occasione delle competizioni
S6. Stimolanti
<p>Amfetamine, cocaina, efedrina*, metilefedrina*, metilfenidato, modafinil, pemolina, selegilina, stricnina, ecc., e altre sostanze con struttura chimica o effetto farmacologico simile (*concentrazioni urinarie >10mcg/ml)</p> <p>S7. Narcotici Buprenorfina, eroina, fentanile, idromorfone, metadone, morfina, ossicodone, ecc.</p> <p>S8. Cannabinoidi (es. hashish e marijuana)</p> <p>S9. Glucocorticosteroidi Proibiti per via orale, rettale, e.v. o i.m. a meno di sensazione terapeutica. Per altre vie (es. inalatoria) esenzione terapeutica abbreviata. Preparazioni dermatologiche non proibite</p>
Sostanze proibite in particolari discipline sportive
P1. Alcool* : es. automobilismo (>0.10 g/L), arco (>0.10 g/L), biliardo (>20 g/L), karate (>0.10 g/L), ecc.
P2. Beta-bloccanti* (es. atenololo, labetalolo, metoprololo, nadololo, sotalolo, timololo, ecc.) in diversi sport (es. automobilismo, arco**, bridge, ginnastica, nuoto sincronizzato, ecc.) (*solo in competizione, **anche fuori competizione)

Stimolanti il Sistema Nervoso Centrale

A questo gruppo appartengono le amfetamine, la cocaina, l'efedrina, la metilefedrina, il metilfenidato, la pemolina, la stricnina e altre sostanze con struttura chimica o effetto farmacologico simile. Le più utilizzate sono le amfetamine impiegate per allontanare la soglia della stanchezza, aumentare l'energia, la velocità e la resistenza e per perdere di peso. Aumentano la temperatura corporea, il battito cardiaco e la pressione sanguigna.

Danno euforia, stimolando la cosiddetta "via del piacere" del cervello con liberazione di dopamina, aumentano l'aggressività, la concentrazione e l'attenzione. Possono provocare ipertensione, aritmie cardiache, crisi convulsive, vomito, dolore addominale, emorragie cerebrali, psicosi, dipendenza e morte. Mascherando la fatica fisica

possono indurre a sforzi eccessivi con conseguenti danni ai tendini, muscoli e articolazioni.

Effetti simili vengono provocati anche dagli altri stimolanti del Sistema Nervoso Centrale (SNC), alcuni dei quali come l'efedrina, la fenilpropanolamina, la pseudoefedrina e la caffeina sono contenuti in specialità medicinali utilizzate contro il raffreddore e liberamente acquistabili in farmacia. L'ultima lista della WADA non inserisce più la caffeina tra le sostanze vietate (prima lo era per valori urinari superiori a 12 mcg/ml), questo probabilmente per evitare contenziosi con gli atleti rispetto all'assunzione di caffè o di medicinali contenenti caffeina, che tuttavia quando assunta in eccesso può provocare dispepsia, danni cardiaci, disidratazione e, in combinazione con altri stimolanti del SNC, può anche essere fatale.

Ricordo anche che efedrina e pseudoefedrina sono contenute nell'efedra, pianta di origine cinese (*Ma-huang*). Nel 2003 l'esame autoptico sul cadavere del giocatore di baseball Steve Bechler dei Baltimore Orioles determinò che l'efedra ebbe un ruolo determinante nella sua morte. Dal 1993 al 1997 oltre 800 sono state le segnalazioni di reazioni avverse da efedra, incluse 36 morti.

Un cenno particolare va posto, infine, sull'assunzione della cocaina, nota sostanza d'abuso derivata dalla pianta *Erythroxylon coca* e potente stimolante del SNC, che agisce inibendo il reuptake della dopamina a livello delle sinapsi. Provoca euforia, fiducia in se stessi, potenza sessuale, non fa sentire la fatica, mantiene svegli e aumenta l'attenzione. Può causare aritmie cardiache, infarto del miocardio, ipertensione o ipotensione, ansia, depressione, attacchi di panico, aggressività, irritabilità, psicosi tossiche, tremori, convulsioni, alterazione dei riflessi, mancata coordinazione motoria, paralisi muscolare, respirazione irregolare, dipendenza e morte

Steroidi androgeni anabolizzanti

Come già evidenziato in precedenza, gli anabolizzanti sono sicuramente la classe di farmaci maggiormente utilizzata nel doping. Includono gli ormoni maschili endogeni (quale il testosterone, prodotto dalle cellule del Leydig sotto il controllo dell'asse ipotalamo-adenipofisi) e i derivati esogeni (con struttura chimica simile al testosterone, quali nandrolone, danazolo, ecc.).

Questi farmaci hanno effetti anabolizzanti (aumento della massa muscolare) attraverso regolazione genica e aumento della sintesi proteica del tessuto muscolare. Inibiscono anche la disgregazione proteica. Con i derivati esogeni si è cercato, senza successo, di massimizzare gli effetti anabolizzanti del testosterone minimizzando gli effetti androgenici. Molto utilizzati sono anche diversi precursori o derivati del testosterone quali il diidrottestosterone, l'androstenedione e il deidropiandrosterone

(DHEA). L'ultimo arrivato tra gli anabolizzanti è il tetraidrogestrinone (THG) potente steroide androgeno sviluppato dalla *Bay Area Laboratory Co-Operative* (BALCO) in modo tale da sfuggire ai controlli antidoping sulle urine.(15)

Sicuramente efficaci nell'aumentare la forza muscolare (anche se alcuni, i deboli anabolizzanti, in maniera minima) quando associati all'allenamento o per meglio dire al superallenamento. (16)

Tutti gli anabolizzanti hanno molteplici azioni su diversi distretti dell'organismo umano:

- SNC: aumento della libido, del benessere generale e dell'aggressività
- Ipotalamo/pituitaria: diminuzione dell'ormone che rilascia le gonadotropine (GnRH), dell'ormone luteinizzante (LH) e dell'ormone follicolo stimolante (FSH); aumento dell'ormone della crescita (GH)
- Laringe: abbassamento della voce
- Petto: aumento delle dimensioni
- Fegato: diminuzione della globulina che lega l'ormone sessuale (SHBG), diminuzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL, il cosiddetto "colesterolo buono", la cui diminuzione è un fattore di rischio aterogenico: infarto miocardico, vasculopatie cerebrali e periferiche)
- Rene: aumento dell'eritropoietina
- Genitali: aumento dello sviluppo, della spermatogenesi e dell'erezione
- Prostata: aumento delle dimensioni
- Cute: aumento crescita dei peli e della produzione di sebo
- Ossa: aumento della densità ossea)
- Muscolo: aumento della massa magra e della forza
- Tessuto adiposo: aumento della lipolisi e diminuzione del grasso addominale
- Sangue: aumento dell'ematocrito.

Molte di queste azioni sono alla base delle numerose reazioni avverse causate dagli anabolizzanti, che vengono spesso utilizzati dagli atleti in associazione e a dosaggi 10-40 volte superiori a quelli terapeutici. Tra i diversi effetti avversi ricordiamo: infarto del miocardio, trombosi, edemi per ritenzione idrica, acne, nausea, vomito, sintomi da astinenza, ginecomastia, ridotta tolleranza al glucosio, danno epatocellulare, aumento dell'incidenza dei tumori epatici (in particolare con oxandrolone e stanozololo) e della prostata, turbe della sfera sessuale (atrofia dei testicoli, infertilità, amenorrea, comparsa di caratteri sessuali maschili nelle donne quali atrofia del seno e irsutismo), arresto della crescita nei bambini. Gli effetti psichiatrici comprendono aggressività, mania, debolezza emotiva, depressione e tendenza al suicidio durante l'astinenza; danno dipendenza psichica mentre controversa è la dipendenza fisica, an-

che se viene descritta una sindrome d'astinenza con modello bifasico. (17) Infine bisogna ricordare, per il possibile effetto persuasivo sugli atleti utilizzatori che li spinge a sforzi e allenamenti eccessivi, che gli anabolizzanti aumentano il rischio di rottura del tendine. (18)

Per mascherare gli effetti degli anabolizzanti alcuni atleti ricorrono anche ad altri farmaci, ad esempio al tamoxifene e al testolattone per contrastare la ginecomastia, alla tretinoina per l'acne, alle gonadotropine per l'atrofia testicolare, aggiungendo ai rischi degli anabolizzanti quelli degli altri farmaci.

Ormone della crescita umano

L'ormone della crescita umano (hGH) viene utilizzato per i suoi effetti anabolizzanti e per la difficoltà a distinguerlo dall'ormone endogeno. Agendo sugli specifici recettori di membrana accoppiati alle tirosin-chinasi stimola la sintesi proteica e incrementa la massa magra, ha inoltre un'azione lipolitica riducendo la massa grassa. Stimola la produzione di IGF-1 (Insulin-like growth factor) che media molti degli effetti del hGH.

Il suo effetto complessivo è di entità pari a quello degli steroidi anabolizzanti, anche se a breve termine può non aumentare la forza, tuttavia la sua efficacia nell'aumentare la performance sportiva è controversa. (19-21)

Può causare edemi, artralgie, mialgie, miopatie, dolore all'articolazione mandibolare, gigantismo, acromegalia, ipotiroidismo, patologie cardiache, diabete mellito, impotenza e osteoporosi. L'uso concomitante con gli steroidi anabolizzanti aumenta il rischio di ipertrofia miocardica. (22)

Per evidenziare quanto sia difficile l'attività di contrasto al doping si ricorda come l'*Underground Steroid Handbook*, pubblicato in California e letto da molti sportivi, conteneva le informazioni sul hGH prima ancora che se ne parlasse nella letteratura scientifica. L'uso del GH è iniziato con quello estrattivo ed ancora oggi esistono traffici al mercato nero di ipofisi umane. L'approvvigionamento di GH umano ricombinante (rhGH) deriva da furti, ricette false e vendita da parte di genitori di bambini affetti da deficit dell'ormone della crescita.

Eritropoietina

L'eritropoietina (EPO), prodotta nell'organismo umano dal rene, stimola il midollo osseo a produrre globuli rossi (GR). Come è noto i globuli rossi trasportano l'ossigeno ai tessuti e negli sport di resistenza, ad esempio nel ciclismo, nella maratona e nello sci da fondo, le richieste di ossigeno sono molto elevate. In questo senso l'incremento dei globuli rossi può aumentare la performance.

L'EPO ha in parte rimpiazzato la tecnica dell'autotrasfusione (**doping ematico**) in quanto determina un maggiore aumento di GR. Effetti simili a quelli dell'EPO e del doping ematico si possono ottenere anche con gli allenamenti in altura e con le tende ipo-ossigenate. L'eritropoietina umana ricombinante (rhEPO) o di origine animale provoca la formazione di anticorpi ma non è facile mettere a punto test per l'individuazione degli specifici diversi anticorpi. L'EPO ha una vita breve nell'organismo (24 ore) mentre il suo effetto stimolante può durare fino a due settimane. Sebbene siano stati fatti dei progressi nei test antidoping, l'EPO è un ormone naturale e quindi i test sono difficili. Si utilizzano in genere misure indirette per l'EPO, quali la misura della densità dei GR (ematocrito). Recentemente i test antidoping sugli atleti sono stati perfezionati allo scopo di rilevare la presenza di indicatori di trasfusioni autologhe o l'uso di EPO. (23)

Alcuni studi, così come recenti vicende giudiziarie italiane, hanno messo in luce la diffusione dell'eritropoietina (EPO) in alcuni sport, ad esempio sono stati analizzati i valori di emoglobina di sciatori di fondo, finlandesi e svedesi, dal 1987 al 1999. Mentre nei campionati del Mondo di sci nordico del 1989 i valori di Hb degli atleti erano più bassi di quelli della popolazione di riferimento, a partire dal 1994 fu osservato un incremento nei valori degli atleti (in particolare dei valori massimi) ulteriormente aumentati nel 1996. Gli autori ipotizzano un ruolo dell'EPO per spiegare i dati ottenuti. (24) In un altro studio è stato confrontato il profilo ematologico degli sciatori di fondo partecipanti (68% di tutti i partecipanti e 92% di quelli finiti nei primi 10 posti) ai Campionati del Mondo di Sci. Come valori di riferimento sono stati utilizzati quelli dei Campionati del Mondo di Sci Nordico del 1989. Tra gli sciatori arrivati nei primi 50 posti delle competizioni il 17% aveva profili ematologici altamente anormali, il 19% valori anormali e il 64% valori normali. Il 50% dei vincitori di medaglie e il 33% di quelli arrivati tra il IV e X posto avevano profili ematologici altamente anormali. In contrasto solo il 3% degli sciatori arrivati negli ultimi 10 posti (dal 41 al 50) aveva valori altamente anormali. (25)

L'EPO determina un aumento della viscosità del sangue, con problemi di trombosi ed embolie particolarmente di notte, pertanto la sua assunzione, così come quella di soluzioni a base di emoglobina ed emulsioni a base di perfluorocarbonio, (26) non è esente da rischi. Può, infatti, provocare ipertensione arteriosa e aumento del rischio di malattie cardiovascolari quali infarto del miocardio e ictus cerebrale.

Diuretici

I diuretici vengono utilizzati in alcuni sport quali wrestling, pugilato, judo, sollevamento pesi, ecc., perché consentono di rientrare nella categoria di peso prevista at-

traverso la loro rapida azione di eliminare liquidi dall'organismo. L'impatto sulla performance è tuttavia complessivamente negativo. Siccome aumentano l'escrezione e la diluizione di sostanze illecite assunte i diuretici sono anche usati dagli atleti per l'effetto mascherante. Possono provocare disidratazione, ipotensione, crampi muscolari e squilibri elettrolitici che portano ad iperglicemia, ipopotassiemia, ipomagne- semia e iperuricemia.

Altre sostanze

Ricordo che, oltre alle sostanze sopra descritte più in dettaglio, vengono utilizzate come doping: l'**insulina**, per la sua capacità di inibire il catabolismo delle cellule muscolari; i **beta₂-agonisti**, ad esempio il clenbuterolo per le sue proprietà anabolizzanti (aumento massa magra); gli **oppioidi** (morfina, buprenorfina, eroina, metadone, ecc.) per gli effetti euforizzanti e per non sentire il dolore; i **beta-bloccanti** e l'**alcool** in alcuni sport (ad esempio tiro con l'arco, tiro a segno, biliardo) per diminuire il tremore e l'ansia; la **gonadotropina corionica umana** (hCG) per la sua capacità di stimolare la produzione di testosterone.

L'assunzione di qualsiasi di queste sostanze comporta dei rischi per la salute, in particolare: l'insulina può provocare (nonostante gli atleti che l'utilizzano introducano generalmente liquidi contenenti zucchero) ipoglicemia, crisi convulsive, ritenzione idrica, danni epatici e neurologici; (27) gli oppioidi possono causare stipsi, depressione respiratoria, nausea e vomito, miosi, edema polmonare, debolezza muscolare, ritenzione urinaria, sonnolenza, dipendenza e morte, inoltre non facendo percepire il dolore possono aggravare un trauma esistente.

DOPING GENETICO

I progressi nell'ambito della genetica, con la definizione del genoma umano, aprono prospettive molto interessanti in ambito terapeutico. Ricordo che per terapia genica si intende il trasferimento di materiale genetico alle cellule **somatiche** umane allo scopo di prevenire o trattare patologie. Il materiale genetico modificato può essere trasferito attraverso tre diverse modalità: *ex vivo* (le cellule target vengono isolate dal soggetto, coltivate, modificate geneticamente in vitro e quindi reimpiantate nello stesso soggetto); *in vivo* topico (introdurre dei vettori contenenti materiale genetico in una specifica localizzata sede del corpo); *in vivo* sistemico (introdurre dei vettori contenenti materiale genetico nel sangue). I vettori utilizzati per il trasferimento possono essere virali (adenovirus, retrovirus, ecc.) o non virali (DNA nudo, liposomi, oligonucleotidi).

Il timore è che la manipolazione genetica e le tecniche di terapia genica vengano applicate per cercare di migliorare la performance sportiva. Segnali in questo senso sono già emersi e non a caso il doping genetico è già stato inserito nella lista WADA dei metodi proibiti.

Un esempio di doping genetico è quello relativo al gene della miostatina. La miostatina è una proteina regolatrice della crescita muscolare, appartenente alla superfamiglia dei TGF-beta, ed è responsabile del differenziamento dei muscoli scheletrici. Ha una funzione inibitoria della proliferazione delle cellule satelliti alle fibre muscolari. Mutazioni genetiche (es. ceppo bovino *Belgium blue bull*) provocano abnormi crescite dei muscoli. L'effetto di ipertrofia muscolare è stato osservato anche in esperimenti su topi privati del gene. Sono ipotizzabili due strade per cercare di migliorare la performance sportiva: modificare il gene che codifica la miostatina o somministrare inibitori della proteina. Tali inibitori sono già acquistabili e disponibili via internet. Altri possibili interventi di doping genetico sono ipotizzabili per i geni dell'IGF-1, del Mechano Growth Factor e del hGH.

Non bisogna credere che la manipolazione genetica delle cellule somatiche sia una pratica esente da rischi. Possono esserci problemi legati alle tecniche utilizzate e alla clandestinità della procedura (malpratica, materiale contaminato da patogeni o allergeni, mancanza di follow.up), sono ipotizzabili effetti a breve termine, quali autoimmunità, iperimmunità e shock tossico, o a lungo termine, quali fibrosi, tumori, ecc.

INTEGRATORI ALIMENTARI

Un altro aspetto preoccupante legato al fenomeno doping, anche tra i più giovani, è il ricorso estremamente elevato agli integratori, al di là delle reali necessità nutritive (generalmente colmabili con una dieta appropriata all'attività fisica svolta). In commercio esistono diversi alimenti classificati dal Ministero della Salute come adattati ad un intenso sforzo muscolare: prodotti finalizzati all'integrazione energetica (ergogenici), prodotti con minerali destinati a reintegrare le perdite idrosaline, prodotti finalizzati all'integrazione di proteine, prodotti finalizzati all'integrazione di aminoacidi e derivati, altri prodotti con valenza nutrizionale adattati ad un intenso sforzo muscolare, combinazione dei suddetti prodotti. Mentre è indubbia l'importanza di reintegrare, attraverso l'assunzione di liquidi e sali minerali, le perdite idrosaline provocate dallo sforzo fisico, così come importante l'assunzione di carboidrati, molte perplessità sorgono rispetto all'assunzione di prodotti a base di proteine, aminoacidi e derivati. Tra le diverse sostanze contenute negli integratori alimentari utilizzati in

ambito sportivo, la **creatina** merita un cenno particolare per la sua diffusione. Sebbene sintetizzata nel fegato, nel rene e nel pancreas e sia presente in alcuni cibi (carne e pesce) viene assunta sotto forma di integratore per aumentare la forza e migliorare le prestazioni negli sport ad alta intensità. L'azione della creatina è legata alla sua funzione, dopo conversione nell'organismo a fosfocreatina, di donare gruppi fosfato per sintetizzare ATP dall'ADP. Esistono diversi studi sugli effetti della creatina sulla performance sportiva. I risultati non sono tuttavia concordi, per alcuni Autori la creatina è efficace per altri non lo è. Ad ogni modo se efficace lo è solamente per scatti o per sforzi corti (dai 2 ai 30 secondi) di esercizi anaerobi e non per attività aerobica. (28) Ad ogni modo anche l'assunzione di quantità elevate di creatina non è esente da rischi, può infatti provocare ritenzione idrica, aumento di peso e aumentata incidenza di crampi muscolari. (29) Esistono anche alcune segnalazioni aneddotiche relative a problemi renali, dispnea e fibrillazione atriale.

Un problema particolarmente grave legato agli integratori è il fatto che un numero non indifferente di essi contengono sostanze illecite, prime fra tutte gli anabolizzanti e i loro precursori, per non parlare della caffeina e dell'efedra. Una recente indagine commissionata dal CIO ha evidenziato come su 634 prodotti esaminati il 14,8% conteneva sostanze dopanti (il dato per l'Italia è risultato del 14,3%) ed un ulteriore 10% dei prodotti ha dato risultati incerti. (30)

In conclusione si può affermare che molte persone spendono molti soldi e dedicano molta attenzione all'assunzione di integratori e supplementi alimentari la cui composizione, efficacia e sicurezza non sono sufficientemente controllati. Questo avviene a discapito di un'alimentazione corretta che è: sicuramente efficace nel migliorare la performance, sicuramente innocua e anzi positiva per la salute, sicuramente meno costosa. Gli integratori danno un falso senso di sicurezza e possono incoraggiare abitudini alimentari scorrette (ricordiamo che nessuno studio ha dimostrato che migliorino le prestazioni sportive in presenza di un'alimentazione scorretta). Non esistono integratori che rendono più "robusti, forti o veloci" come per magia e in realtà possono rappresentare un primo passo verso il doping vero e proprio.

CONCLUSIONI

Sebbene oggi vi sia una sovraesposizione del problema doping presso i mass-media e nonostante il Comitato Olimpico Internazionale (CIO) abbia da tempo istituito commissioni ad hoc per studiare il fenomeno, redatto liste di farmaci e pratiche il cui uso è vietato agli atleti che partecipano a competizioni sportive sotto la sua egida, e che i controlli anti-doping siano sempre più diffusi e sofisticati, ciò non di meno

si osserva che un certo numero di atleti continua ad utilizzare farmaci in modo improprio per ottenere un beneficio sportivo illecito. Non si rendono conto o meglio fingono di non vedere il reale problema, cioè che la maggioranza delle sostanze e pratiche utilizzate come doping presenta così tanti e gravi effetti avversi che sovrastano i vantaggi illeciti offerti allo sportivo. Le tecniche attuali di allenamento, estremamente sofisticate, sono certamente sufficienti a permettere ad un atleta di esprimere al massimo le proprie capacità psicofisiche senza dover ricorrere al doping. Va infine sottolineato che il doping nello sport professionistico può indurre all'emulazione da parte degli atleti non professionisti, amatoriali e nei giovani, che aumentano il rischio per la loro salute con il doping "fai da te".

BIBLIOGRAFIA

1. Quaglio G, Paiusco B, Lugoboni F, et al. Heterosexual relationships among heroin users in Italy. *Drug Alcohol Depend.* Atti del III Congresso Nazionale di Medicina sulle dipendenze di Verona: Gruppo InterSERT di Collaborazione scientifica. 2002 pp. 74-8.
2. Sito web www.coni.it.
3. Scarpino V, Arrigo A, Benzi G, et al. Evaluation of prevalence of "doping" among Italian athletes. *Lancet* 1990; 336: 1048-50.
4. 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.
5. Korkia P, Stimson GV. Indications of prevalence, practice and effects of anabolic steroid use in Great Britain. *Int J Sports Med* 1997; 7: 557-62.
6. Laure P. Doping: epidemiological studies. *Presse Med* 2000; 29: 1365-72.
7. Elliot D, Goldberger L. Effects of a multidimensional anabolic steroid prevention intervention. The Adolescents Training and Learning to Avoid Steroids. *Am J Sport Med* 1996; 20: 1552-63.
8. Yesalis CE, Bahrke MS. Doping among adolescent athletes. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 25-35.
9. Dawson RT. Drugs in sport - the role of the physician. *J Endocrinol* 2001; 170: 55-61.
10. Nilsson S, Baigi A, Fridlund B, et al. The prevalence of the use of androgenic anabolic steroids by adolescents in a county of Sweden. *Eur J Public Health* 2001; 11: 195-7.

11. Laure P, Lecerf T, Friser A, Binsinger C. Drugs, recreational drug use and attitudes towards doping of high school athletes. *Int J Sports Med* 2004; 25: 133-8.
12. Stilger VG, Yesalis CE. Anabolic-androgenic steroid use among high school football players. *J Community Health* 1999; 24: 131-45.
13. Melia P, Pipe A, Greenberg L. The use of anabolic-androgenic steroids by Canadian students. *Clin J Sport Med* 1996; 6: 9-14.
14. Leone R, Cordioli T, Fumagalli G, et al. Il doping, un fenomeno negativo per lo sport, la società e la salute. Strumento per l'approfondimento. In: *Sport: da fenomeno a bisogno della società* (eds Fumagalli G, Bertinato L). Padova: CLEUP, pp. 163-183, 2005.
15. Death AK, McGrath KC, Kazlauskas R, Handelsman DJ. Tetrahydrogestrinone is a potent androgen and progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2498-500.
16. Bhasin S, Storer TW, Berman N, et al. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996; 335: 1-7.
17. Broeder CE. Oral andro-related prohormone supplementation: do the potential risks outweigh the benefits? *Can J Appl Physiol* 2003; 28:102-16.
18. Haupt HA. Upper extremity injuries associated with strength training. *Clin Sports Med* 2001; 20:481-90.
19. Vance ML, Mauras N. Growth hormone therapy in adults and children. *N Engl J Med* 1999; 341:1206-16.
20. Dean H. Does exogenous growth hormone improve athletic performance? *Clin J Sport Med* 2002; 12:250-3.
21. Pelissier-Alicot AL, Leonetti G. Hormone de croissance et dopage. *Ann Biol Clin* 2003; 61: 41-8.
22. Karila TA, Karjalainen JE, Mantysaari MJ, et al. Anabolic androgenic steroids produce dose-dependant increase in left ventricular mass in power athletes, and this effect is potentiated by concomitant use of growth hormone. *Int J Sports Med* 2003; 24: 337-43.
23. Wilber RL. Detection of DNA-recombinant human epoetin-alfa as a pharmacological ergogenic aid. *Sports Med* 2002; 32:125-42.
24. Videman T, Lereim I, Hemmingsson P, et al. Changes in hemoglobin values in elite cross-country skiers from 1987-1999. *Scand J Med Sci Sports* 2000; 10: 98-102.
25. Stray-Gundersen J, Videman T, Penttila I, Lereim I. Abnormal hematologic profiles in elite cross-country skiers: blood doping or? *Clin J Sport Med* 2003; 13: 132-7.

26. Schumacher YO, Schmid A, Dinkelmann S, et al. Artificial oxygen carriers--the new doping threat in endurance sport? *Int J Sports Med* 2001; 22:566-71.
27. Sonksen PH. Insulin, growth hormone and sport. *J Endocrinol* 2001; 170:13-25.
28. Willoughby DS, Rosene JM. Effects of oral creatine and resistance training on myogenic regulatory factor expression. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 923-9.
29. Persky AM, Brazeau GA. Clinical pharmacology of the dietary supplement creatine monohydrate. *Pharmacol Rev* 2001; 53: 161-76.
30. Geyer H, Parr MK, Marlck U, Reinhart U, et al. Analysis of non-hormonal nutritional supplements for anabolic-androgenic steroids - results of an international study. *Int J Sports Med* 2004; 25: 124-9.

